Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik D
der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. G. Strohmeyer

Untersuchung zur Pharmakokinetik von Salizylazosulfapyridin (SASP): Enterohepatischer Kreislauf

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Gisela-Bettina Reintges

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0091

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik D
der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. G. Strohmeyer

Untersuchung zur Pharmakokinetik von Salizylazosulfapyridin (SASP): Enterohepatischer Kreislauf

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Gisela-Bettina Reintges

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf.

Der Dekan
der Medizinisches Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr.G.Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. B.Miller

Korreferent
gez.: Priv.-Doz.Dr.Dr.U.Borchard

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Material und Methodik

2.1. Patientengruppe, Kontrollgruppe

2.2. Untersuchungsverlauf

2.3. Untersuchungsmethoden
a) Reagentien
b) Bestimmungsverfahren

3. Ergebnisse

3.1. Bestimmungen von Salizylazosulfapyridin (SASP)
3.1.1. Patientengruppe
3.1.1.1. Serumspiegel
3.1.1.2. Ausscheidung in der Galle
3.1.1.3. Ausscheidung im Urin
3.1.1.4. Gesamtausscheidung in Galle und Urin
3.1.2. Kontrollgruppe
3.1.2.1. Serumspiegel
3.1.2.2. Ausscheidung im Urin

3.2. Bestimmungen von Gesamt-Sulfapyridin (Ges.-SP)
3.2.1. Patientengruppe
3.2.1.1. Serumspiegel
3.2.1.2. Ausscheidung in der Galle
3.2.1.3. Ausscheidung im Urin
3.2.1.4. Gesamtausscheidung in Galle und Urin
3.2.2. Kontrollgruppe
3.2.2.1. Serumspiegel
3.2.2.2. Ausscheidung im Urin

3.3. Bestimmungen von Gesamt-5-Aminosalizylsäure (Ges.-5-ASA)
3.3.1. Patientengruppe
3.3.1.1. Serumspiegel
3.3.1.2. Ausscheidung in der Galle
3.3.1.3. Ausscheidung im Urin
3.3.1.4. Gesamtausscheidung in Galle und Urin
3.3.2. Kontrollgruppe
3.3.2.1. Serumspiegel
3.3.2.2. Ausscheidung im Urin

3.4. Bestimmungen von Acetyl-5-Aminosalizylsäure (Acet.-5-ASA)
3.4.1. Patientengruppe
3.4.1.1. Serumspiegel
3.4.1.2. Ausscheidung in der Galle
3.4.1.3. Ausscheidung im Urin
3.4.1.4. Gesamtausscheidung in Galle und Urin
3.4.2. Kontrollgruppe
3.4.2.1. Serumspiegel
3.4.2.2. Ausscheidung im Urin

3.5. Bestimmung des Acetylator-Phänotyps

4. Diskussion
4.1. Vergleich der Ergebnisse unserer SASP-Bestimmungen mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen
4.1.1. Serumspiegel
4.1.2. Ausscheidung in der Galle
4.1.3. Ausscheidung im Urin
4.1.4. Gesamtausscheidung in Galle und Urin

4.2. Vergleich der Ergebnisse unserer SP-Bestimmungen mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen
4.2.1. Serumspiegel
4.2.2. Ausscheidung in der Galle
4.2.3. Ausscheidung im Urin
4.2.4. Gesamtausscheidung in Galle und Urin

4.3. Vergleich der Ergebnisse unserer 5-ASA-Bestimmungen (Ges.-5-ASA und Acet.-5-ASA) mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen
4.3.1. Serumspiegel
4.3.2. Ausscheidung in der Galle
4.3.3. Ausscheidung im Urin
4.3.4. Ausscheidung in Galle und Urin

5. Zusammenfassung

6. Abbildungen und Tabellen

7. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Salizylazosulfapyridin (SASP) wurde von N. Svartz mit der Absicht entwickelt, Patienten mit rheumatoider Arthritis zu behandeln. Durch Kombination des Sulfonamids Sulfapyridin (SP) mit dem Salizylsäurederivat 5-Aminosalizylsäure (5-ASA) entstand dieses Medikament (26, 27, 53), das nun seit 1940 in Gebrauch ist. Die Ergebnisse einer Untersuchung, in der SASP als Medikament bei Colitis ulcerosa eingesetzt worden war und gute Erfolge gezeigt hatte, veranlaßten N. Svartz zu einer erneuten Untersuchung an 124 Patienten (58, 59); diese Untersuchung bestätigte die guten Erfolge der vorherigen Studie, und in darauffolgenden Untersuchungen wurden die Überlegenheit dieses Präparats gegenüber Sulfonamiden (1, 5, 42, 60), seine Wirkung bei akuten Schüben der Colitis ulcerosa (4, 16, 36, 61) und seine günstige Auswirkung bei der Rezidivprophylaxe bewiesen (15, 17, 41). Heute wird SASP hauptsächlich bei milden bis mittelschweren Verläufen und zur Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa eingesetzt.

Seit einigen Jahren wird SASP auch zur Behandlung bei Morbus Crohn eingesetzt. Seine Wirksamkeit wurde zwar vermutet (20, 35) und sein Einsatz befürwortet (33), aber es galt noch, den günstigen therapeutischen Effekt bei Morbus Crohn zu belegen (3, 8, 16, 19, 24, 37, 38, 40, 41). Diesen Nachweis erbrachte die amerikanische "National Cooperative Crohn's Disease Study" (55, 56, 57); diese multizentrische, kontrollierte Studie kam zu dem Ergebnis, daß sich SASP auch günstig auf den Verlauf eines aktiven Morbus Crohn auswirkt.

Über die Pharmakologie und Pharmakokinetik von SASP wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt (6, 9, 1o, 11, 13, 23, 25, 43, 44, 49, 52); die genaue Wirkungsweise dieses Medikamentes bzw. der therapeutische Effekt seiner Metaboliten Sulfapyridin (SP) und 5-Aminosalizylsäure (5-ASA) blieb, trotz der Untersuchungen von Khan et al. und van Hees et al. (28,52), die die Wirksamkeit dieses Präparates seinem Metaboliten 5-ASA zuschreiben, bis heute noch ungeklärt (7). Sharon et al. (54) ziehen in ihrer Untersuchung die entzündungshemmende Wirkung durch Unterdrückung der Prostaglandinsynthese in Erwägung, auf der anderen Seite wird auch eine schleimhautprotektive Wirkung aufgrund einer Hemmung des Prostaglandinabbaus diskutiert. Obwohl in der Literatur aufgrund von Bestimmungen der SASP-Ausscheidung in Stuhl und Urin die Resorptionsrate von unverändertem SASP mit 1o - 15 % angegeben wird, besteht auch weiterhin über den im Dünndarm resorbierten SASP-Anteil Unklarheit (14, 29, 49).

Fest steht, daß SASP nach oraler Aufnahme zu einem großen Teil unverändert den Dickdarm erreicht. Dort wird es von den Dickdarmbakterien in 5-ASA und SP gespalten. Der größte Teil der 5-ASA wird unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden; ca. 2o % werden resorbiert und in der Leber fast vollständig acetyliert, bevor sie mit dem Urin ausgeschieden werden. SP dagegen wird zu fast zwei Drittel resorbiert; ausgeschieden wird es hauptsächlich über die Nieren, entweder unverändert oder nach N^4-Acetylierung oder/und Hydroxilierung am Ring in C_5-Stellung und nachfolgender Glucuronidierung (49). Der prozentuale Anteil der Acetylierung ist vom genetisch determinier-

ten Acetylierungs-Phänotyp abhängig (12, 21, 5o). Das im Dünndarm resorbierte SASP wird teilweise über die Galle (enterohepatischer Kreislauf) (25, 49, 52), sowie über Darmsekrete in den Darm ausgeschieden; ein Rest wird unverändert über die Nieren eliminiert. Die Abb. 1 zeigt den Stoffwechsel von SASP beim Menschen (nach Schröder und Campbell) (49). In Abb. 2 ist ein Schema der Pharmakokinetik von SASP nach Das und Sternlieb dargestellt (13).

Nachdem Hanngren et al. (25) bei einer Untersuchung über der Gallenblase von Mäusen, die markiertes C^{14}-SASP oral aufgenommen hatten, autoradiographisch Aktivität gemessen hatten und auch in der Galle von Patienten mit einer Gallefistel (T-Drainage nach Cholezystektomie) SASP nachgewiesen worden war (14), sollte mit dieser Untersuchung ein Anhalt für den Umfang des enterohepatischen Kreislaufs von SASP gewonnen werden.

Teilergebnisse dieser Untersuchung wurden auf der 32. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 1977 vorgetragen.

2. Material und Methodik

2.1. Patientengruppe, Kontrollgruppe

Bei 8 Patienten mit einer Gallefistel (T-Drainage nach Cholezystektomie) wurden Salizylazosulfapyridin (SASP), Gesamt-Sulfapyridin (Ges.-SP), Gesamt-5-Aminosalizylsäure (Ges.-5-ASA) und Acetyl-5-Aminosalizylsäure (Acet.-5-ASA) nach einmaliger oraler Dosis von 3 g SASP in der Gallenflüssigkeit, im Serum und im Urin bestimmt (Abb. 3).

Die Patienten waren 24 bis 8o Jahre, im Durchschnitt 61 Jahre alt. Wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, lag das Ges.-Bilirubin bis auf eine Ausnahme während der Untersuchungsdauer im Normbereich; bei einem Patienten stieg die Ges.-Bilirubinkonzentration postoperativ auf 2 mg/dl. Die Transaminasen (Tab. 1) waren bei allen 8 Patienten normal bis leicht erhöht; die alkalische Phosphatase lag bei 6 Patienten über dem Normbereich, wobei bei einem Patienten vor der Operation maximal ein Wert von 93o mU/ml gefunden worden war. Während der 48-stündigen Untersuchungsdauer erhielten die Patienten die in Tabelle 1 angegebenen Medikamente. Vor der Untersuchung waren alle Patienten informiert und ihre Einwilligung eingeholt worden.

Sechs gesunde Personen im Alter von 22 bis 36 Jahre (Durchschnittsalter 3o Jahre) bildeten die Kontrollgruppe.

2.2. Untersuchungsverlauf

Die 8 Patienten erhielten morgens um 8,oo Uhr 3 g SASP in Form von 6 Tabletten Azulfidine^{R}. Zuvor war jedem eine Blutprobe zur Erstellung von Leerwerten

entnommen worden. Blutentnahmen erfolgten bei 7 von 8 Patienten 4, 8, 12, 24 und 48 Stunden nach Einnahme. Bei einem Patienten konnte wegen einer schweren Venenentzündung an beiden Armen nur die erste Blutentnahme erfolgen. Innerhalb der gleichen Zeiträume wurde der Anteil der Gallenflüssigkeit, der seinen Weg über die T-Drainage nach außen nahm, gesammelt. Tags zuvor war eine Galleprobe zur Erstellung von Leerwerten entnommen worden. An beiden Untersuchungstagen wurde der Urin der Patienten vollständig gesammelt. Die Untersuchung erfolgte durchschnittlich 9 Tage nach der Operation; der kürzeste Zeitraum zwischen der Cholezystektomie und der Untersuchung war 5 Tage, der längste Zeitabstand betrug 28 Tage.

Die Kontrollgruppe, die im Rahmen einer anderen Studie untersucht wurde, nahm ebenfalls morgens um 8.oo Uhr 3 g SASP in Form von 6 Tabletten Azulfidine® ein. Die Blutentnahmen erfolgten 2, 4, 6, 1o, 12 und 24 Stunden nach oraler SASP-Aufnahme. Der Urin wurde über 24 Stunden gesammelt.

2.3. Untersuchungsmethoden

Die Bestimmungen von Salizylazosulfapyridin (SASP) und Gesamt-Sulfapyridin (Ges.-SP) in Serum, Galle und Urin wurden spectrophotometrisch nach den in der Literatur von Sandberg und Hansson beschriebenen Verfahren durchgeführt (53).
Die Bestimmungen von Gesamt-5-Aminosalizylsäure (Ges.-5-ASA) wurden spectrofluorometrisch nach den in der Literatur von Hansson beschriebenen Verfahren durchgeführt (26).
Außerdem wurde bei Patienten und Kontrollpersonen der Acetylator-Phänotyp nach der Methode von Schröder bestimmt (51).
Alle Untersuchungen wurden mit Doppelbestimmungen durchgeführt; bei jeder Untersuchung wurden 2 Stan-

dardwerte und ein Leerwert mitgeführt.

a) Reagentien

Reagentien für die Bestimmung von SASP

in Galle, Serum und Urin

Serum und Urin

1. HCl (Serum: 1 molar; Urin: o,5 molar)
2. Isoamyl-Acetat (rein)
3. NaOH (o,5 molar)
4. aqua bid.

Galle

1. $TiCl_3$ (15 %)
2. NaOH (6 molar)
3. ß-Glucuronidase/Arylsulphatase (Boehringer & Söhne; 15427 R GAF;approx. 5.2 U/ml)
4. Acetat-Puffer (1 molar - pH 4,7)
5. NaCl, p.a.
6. Methyl-Isobutyl-Keton (4-methyl-2-pentanon), p.a.
7. HCl (4 molar)
8. Na-Nitrit (o,12 % in H_2O)
9. Ammonium-Sulphamat (o,8 % in H_2O)
10. Naphthylethylendiamin (o,8 % in H_2O)
11. aqua bid.

Die Lösungen unter 8., 9. und 1o. haben nur eine begrenzte Haltbarkeit. Naphthylethylendiamin muß frisch hergestellt werden. Na-Nitrit und Ammonium-Sulphamat können im Kühlschrank 1 Woche lang gelagert werden.

Reagentien für die Bestimmung von SP

in Galle, Serum und Urin

1. ß-Glucuronidase/Arylsulphatase (Boehringer & Söhne; 15427 R GAF; approx. 5.2 U/ml)

2. Acetat-Puffer (1 molar - pH 4,7)
3. NaCl, p.a.
4. Methyl-Isobutyl-Keton (4-methyl-2-pentanon), p.a.
5. HCl (4 molar)
6. Na-Nitrit (o,12 % in H_2O)
7. Ammonium-Sulphamat (o,8 % in H_2O)
8. Naphthylethylendiamin (o,8 % in H_2O)
9. aqua bid.

Die Lösungen unter 6., 7. und 8. haben nur eine begrenzte Haltbarkeit. Naphthylethylendiamin muß frisch hergestellt werden. Na-Nitrit und Ammonium-Sulphamat können im Kühlschrank 1 Woche lang gelagert werden.

Reagentien für die Bestimmung von 5-ASA in Galle, Serum und Urin

1. Essigsäureanhydrid, p.a.
2. HCl (1 molar)
3. Methyl-Isobutyl-Keton (4-methyl-2-pentanon), p.a.
4. Phosphat-Puffer (o,5 molar - pH 6,o)

Reagentien für die Bestimmung des Acetylator-Phänotyps

1. HCl (6 molar)
2. Na-Nitrit (o,12 % in H_2O)
3. Ammonium-Sulphamat (o,8 % in H_2O)
4. Naphthylethylendiamin (o,8 % in H_2O)

Die Lösungen unter 2., 3. und 4. haben nur eine begrenzte Haltbarkeit. Naphthylethylendiamin muß frisch hergestellt werden. Na-Nitrit und Ammonium-Sulphamat können im Kühlschrank 1 Woche lang gelagert werden.

b) Bestimmungsverfahren

Verfahren der Bestimmung von SASP in Serum und Urin

Eine 1 ml Probe (Serum bzw. Urin) wird in ein Reagenzröhrchen, das 1 ml HCl (1 molar für Serum; o,5 molar für Urin) enthält, gegeben. Danach werden 4 ml Isoamyl-Acetat hinzugegeben und das Röhrchen ca. 15 sec. lang kräftig geschüttelt und anschließend zentrifugiert. 3 ml der organischen Phase werden in ein anderes Röhrchen gegeben und mit 4 ml NaOH-Lösung versetzt. Das Röhrchen wird ca. 15 sec. lang kräftig geschüttelt und zentrifugiert. Die organische Phase wird abgesaugt und die wässrige Phase wird in eine 1 cm Küvette gegeben.
Die Extinktion wird bei 455 nm gegen aqua bidest. gemessen.
Das Prinzip dieses Bestimmungsverfahrens beruht auf der Ansäuerung der Materialprobe mit Salzsäure, der anschließenden Extraktion mit Hilfe von Isoamyl-Acetat, der Extraktion der organischen Phase mittels Natriumhydroxid und der Messung der Extinktion des orange gefärbten SASP-Dinatrium-Salzes bei 455 nm gegen aqua bidest.

Verfahren der Bestimmung von SASP in Galle

In der Galle kann SASP nicht auf direktem Wege bestimmt werden. Daher wird 1 ml Probe mit 5o µl 15 %-iger $TiCl_3$-Lösung versetzt, was zur reduktiven Spaltung der Azo-Verbindung von SASP in seine Metaboliten SP und 5-ASA führt. Nach dieser Reduktion wird SP gemäß dem folgenden Verfahren bestimmt, nachdem die Probe mit 5o µl 6 molarer Natronlauge zur Neutralisation der sauren $TiCl_3$-Lösung versetzt worden ist.
Die sich ergebende Menge wird um die ursprünglich in der Galle enthaltene SP-Menge gekürzt.

Verfahren der Bestimmung von Gesamt-SP
in Galle, Serum und Urin

Eine 1 ml Probe wird in ein Teströhrchen gegeben; zu diesem Röhrchen wird 1 ml Acetat-Puffer (1 molar, pH 4,7) hinzugefügt; nach Zugabe von 2o µl ß-Glucuronidase/Arylsulphatase wird das Gemisch 3 Stunden lang bei 38 ° C inkubiert. Während dieser Zeit läuft die enzymatische Hydrolyse ab, die SP von Glucuronsäure trennt. Da das vorgenannte Enzym-Präparat seine optimale Aktivität bei einem pH um 5 entwickelt, wurde die Probe anfangs mit Acetat-Puffer versetzt. Nach der Inkubationszeit wird dem Röhrchen o,5 g NaCl hinzugefügt. Dieses 'salting out' mit NaCl wirkt sich auf die Extraktionsausbeute von Urin und Serum positiv aus; bei der Untersuchung von Galle ist der Zusatz von NaCl nicht notwendig.

Mit 5 ml Methyl-Isobutyl-Keton wird die Lösung extrahiert und anschließend zentrifugiert. 3 ml der organischen Phase werden mit 3 ml einer 4 molaren Salzsäure in ein zweites Röhrchen gegeben. Dieses Gemisch wird einige Minuten in Eiswasser gestellt, danach ca. 15 sec. kräftig geschüttelt und zentrifugiert, um im Anschluß daran wieder einige Minuten ins Eiswasser gestellt zu werden.

Anschließend wird die organische Phase abgesaugt und 1 ml der Salzsäure-Lösung in ein drittes Röhrchen gegeben. Während des nun folgenden 1o-minütigen Kochend-Wasserbades wird der Acetylrest von SP hydrolytisch gespalten. Um ein Verdampfen zu vermeiden, sollte das Röhrchen nicht zu tief in das Bad eingetaucht werden; außerdem muß das Röhrchen verkorkt werden. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird 1 ml Na-Nitrit (o,12 % in H_2O) hinzugegeben und ein Zeitabstand von 3 Minuten abgewartet, bis 1 ml Ammonium-Sulphamat zugesetzt werden kann. Nach weiteren 3 Minuten wird 1 ml Naphthylethylendiamin (o,8 % in H_2O) zugefügt.

Die Extinktion wird bei 542 nm gegen aqua bidest. gemessen.
Falls die Extinktion sehr hoch ist, kann die Lösung bis zu 4 Mal mit 1 molarer Salzsäure verdünnt werden. Falls die Extinktion selbst nach viermaliger Verdünnung o,8 übersteigt, sollte die Analyse mit verdünnten Proben wiederholt werden.

Verfahren der Bestimmung von Gesamt-5-ASA und Acet.-5-ASA in Galle, Serum und Urin

1 ml der Probe wird in je eines von zwei Reagenzröhrchen gegeben; zu einem dieser Röhrchen werden 2o µl Essigsäureanhydrid hinzugefügt. Essigsäureanhydrid acetyliert das freie 5-ASA zu Acet.-5-ASA. Nach kräftigem Mischen wird beiden Röhrchen 1 ml einer 1-molaren Salzsäure zugesetzt. Mit 5 ml Methyl-Isobutyl-Keton werden die Proben extrahiert. Nach dem Zentrifugieren werden 4 ml der organischen Phase entnommen und mit 3 ml Phosphat-Puffer (o,5 molar, pH 6) erneut extrahiert.
Die Pufferlösung wird anschließend in einem Spectrofluorometer gemessen: Excitation bei 31o nm und Emission bei 43o nm. Diese Methode kann bis zu einem Bereich von 3o µg Acet.-5-ASA/ml Probe angewandt werden.

Verfahren der Bestimmung des Acetylator-Phänotyps

In ein Röhrchen A werden 2o µl der Urinprobe gegeben, in ein Röhrchen B 5o µl der Urinprobe. Nach Hinzugabe von 1 ml einer 6-molaren Salzsäure zu Probe A kann die Hydrolyse entweder 5 Minuten bei mehr als 80° C oder 3o Minuten bei 60° C oder 3 Stunden bei 37° C erfolgen.

Nach Abschluß der Hydrolyse in Röhrchen A, wird die Probe B mit 1 ml der 6 molaren Salzsäure versetzt.

Beide Proben werden nun mit einem ml einer o,12 %-igen Na-Nitrit/aqua bidest.-Lösung gemischt. Zwei Minuten später wird jeweils 1 ml einer o,8 %-igen Ammonium-Sulphamat/aqua bidest.-Lösung hinzugefügt. Zuletzt wird jedem Röhrchen 1 ml einer o,8 %-igen N-1-Naphthylendiamin/aqua bidest.-Lösung hinzugegeben.

Nach einer Minute wird die purpurrote Farbe in beiden Teströhrchen miteinander verglichen. Wenn die Farbe in Röhrchen A schwächer ausfällt als in Röhrchen B, wird der Proband als langsamer Acetylierer eingestuft; falls die Farbe in Probe A stärker ausfällt als in Probe B gehört er zur Kategorie der schnellen Acetylierer.

Die entstehende Farbe in beiden Teströhrchen ist relativ stabil (längstens 24 Stunden). Falls die entstandenen Farben in Probe A oder in Probe B zu kräftig ausfallen, sollten die Muster verdünnt werden, und zwar bis zu fünf Mal mit dem gleichen Volumen Wasser. Falls die Farbe zu schwach ausfällt, sollte die Bestimmung mit vierfachen Anteilen an Urin in beiden Röhrchen wiederholt werden.

Anmerkung:

Bei der Darstellung der folgenden Ergebnisse wurden in der Regel Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben; die Standardabweichungen wurden in Klammern gesetzt und mit ± versehen.

3. Ergebnisse

3.1. Bestimmungen von Salizylazosulfapyridin (SASP)

3.1.1. Patientengruppe

3.1.1.1. Serumspiegel

Bis auf eine Ausnahme wurde SASP bei der 1. Blutentnahme - 4 Stunden nach Einnahme von 3 g Azulfidine® (SASP) - im Serum der Patienten nachweisbar. Die höchsten SASP-Serumkonzentrationen zeigten sich im Serum der Patienten im Zeitraum zwischen der 4. und 8. Stunde nach SASP-Einnahme. Bei 5 Patienten zeigten sich die maximalen Serumkonzentrationen nach 4 Stunden; bei 2 Patienten wurden die höchsten SASP-Serumspiegel nach 8 Stunden gemessen. Bei einem der 8 Patienten konnte wegen einer schweren Venenentzündung an beiden Armen nur die erste Blutentnahme erfolgen. Die maximalen Konzentrationen reichten von 3,6 µg/ml bis 95 µg/ml, der Durchschnitt lag bei 46 µg/ml (± 35 µg/ml). Am Ende der Untersuchung - 48 Stunden nach SASP-Einnahme - konnte im Serum zweier Patienten kein SASP mehr nachgewiesen werden (Abb. 4, Tabelle 2).

3.1.1.2. Ausscheidung in der Galle

In der Galle wurden die höchsten Konzentrationen von SASP bei 2 Patienten in der ersten Sammelperiode, die die ersten 4 Stunden nach SASP-Einnahme umfaßte, gefunden; bei den restlichen 6 Patienten wurden die Konzentrationsmaxima in späteren Sammelperioden erreicht. Bei 3 Patienten erschienen die höchsten Konzentrationen in der Galle 4 Stunden, bei 2 Patienten 8 Stunden nach den höchsten SASP-Serumspiegeln. Bei einem Patienten wurde die höchste Konzentration erst in der letzten Sammelperiode, d.h. am 2. Untersuchungstag, gefunden. Die höchsten Konzentrationen reichten von 82 µg/ml bis 1.412 µg/ml, der Durchschnitt lag bei 558 µg/ml (± 414 µg/ml) (Tabelle 3).

In der drainierten Gallenflüssigkeit fanden sich am ersten Tag 2o mg - 567 mg SASP, durchschnittlich 177 mg (± 182 mg). Am zweiten Tag wurden Mengen von o,1o mg - 429 mg, im Mittel 8o mg (± 144 mg) nachgewiesen. Insgesamt wurden mit der drainierten Galle 2o mg - 671 mg SASP ausgeschieden, im Durchschnitt 256 (± 247 mg) (Tabelle 5).

Da die drainierte Galle nicht die gesamte Tagesproduktion an Galle darstellt, wurden die Ausscheidungsmengen von SASP und seinen Metaboliten auf ein angenommenes Gallesekretionsvolumen von 9oo ml/24 h (34) berechnet.
Für SASP wurden für den ersten Untersuchungstag Mengen von 64 mg - 693 mg, durchschnittlich 3o6 mg (± 2o5 mg) berechnet. Für den zweiten Untersuchungstag ergaben sich Mengen von 22 mg bis 514 mg, im Durchschnitt 165 mg (± 16o mg). Die errechnete biliäre Gesamtausscheidung während der 2-tägigen Untersuchungsdauer betrug danach 87 mg - 825 mg, im Mittel 471 mg (± 297 mg)(Tabelle 4).

3.1.1.3. Ausscheidung im Urin

Im ersten 24-Stunden-Sammelurin der Patienten wurden 7 mg bis 351 mg SASP nachgewiesen, der Durchschnitt lag bei 177 mg (± 135 mg). Am zweiten Tag fanden sich o,63 mg - 1o6,1 mg SASP im Sammelurin der Patienten; im Mittel wurden 35 mg SASP (± 38 mg) ausgeschieden. Insgesamt wurden innerhalb der 2-tägigen Untersuchungsdauer mit dem Urin 8 mg bis 457 mg, im Mittel 212 mg (± 171 mg) SASP ausgeschieden (Tabelle 6).

3.1.1.4. Gesamtausscheidung in Galle und Urin

Die mit dem 2 x 24-Stunden-Sammelurin der Patienten und der drainierten Galle ausgeschiedenen SASP-Menge betrug von 27,5o mg bis 1.128,o2 mg; durchschnittlich lag die SASP-Menge bei 467,6 mg (± 411,35 mg) (Tabelle 7).

3.1.2. Kontrollgruppe

3.1.2.1. Serumspiegel

Zwei Stunden nach Einnahme von 3 g SASP wurde bei allen Kontrollpersonen SASP im Serum nachgewiesen. Alle Kontrollpersonen erreichten in der Zeit von der 4. bis zur 1o. Stunde nach SASP-Einnahme die höchsten Serumspiegel. Sie reichten von 8,6 µg/ml bis 28,4 µg/ml; im Durchschnitt lagen sie bei 2o µg/ml (± 7,9 µg/ml) (Abb. 5, Tabelle 8). Bei 2 Kontrollpersonen fand sich nach 24 Stunden kein SASP mehr im Serum.

3.1.2.2. Ausscheidung im Urin

Die im 24-Stunden-Sammelurin der Kontrollpersonen nachgewiesenen SASP-Mengen reichten von 21 mg bis 131 mg; durchschnittlich fanden sich 8o mg (± 44 mg) wieder (Tabelle 9).

3.2. Bestimmungen von Gesamt-Sulfapyridin (Ges.-SP)

3.2.1. Patientengruppe

3.2.1.1. Serumspiegel

Im Serum von 6 Patienten konnte 4 Stunden nach Einnahme von 3 g SASP Ges.-SP nachgewiesen werden. Bei einem Patienten wurde Ges.-SP erst nach 12 Stunden, bei einem weiteren Patienten erst nach 24 Stunden im Serum nachgewiesen. Die höchsten Ges.-SP-Serumspiegel wurden in der Zeit von der 12. - 24. Stunde nach SASP-Einnahme gemessen; sie erreichten Werte von 5,3 µg/ml bis 42 µg/ml; der Durchschnitt lag bei 26 µg/ml (± 12,9 µg/ml) (Abb. 6, Tabelle 1o). Nach 48 Stunden wurde bei einem Patienten kein Ges.-SP mehr im Serum nachgewiesen; bei den übrigen Patienten fanden sich noch Konzentrationen von 1,o7 µg/ml bis 23,66 µg/ml.

3.2.1.2. Ausscheidung in der Galle

In der Galle wurden die höchsten Spiegel von Ges.-SP bei zwei Patienten in der 3. Sammelperiode gemessen, die den Zeitraum von der 8. - 12. Stunde nach SASP-Einnahme umfaßte; bei 4 Patienten zeigten sich die höchsten Ges.-SP-Konzentrationen in der Galle im Zeitraum von der 12. - 24. Stunde und bei den beiden letzten Patienten in der Zeit von der 24. - 48. Stunde nach SASP-Einnahme. Die höchsten Ges.-SP-Konzentrationen reichten von 21 µg/ml bis 85 µg/ml; der Durchschnitt lag bei 48 µg/ml (± 21 µg/ml) (Tabelle 11). In der Galle eines Patienten wurde in der ersten Sammelperiode kein Ges.-SP gefunden.

In der drainierten Galle fanden sich am ersten Tag 2,79 mg bis 29,36 mg, durchschnittlich 13,22 mg (± 8,81 mg) Ges.-SP. Am zweiten Tag wurden Mengen von 0,04 mg bis 26,46 mg Ges.-SP nachgewiesen. Im Mittel fanden sich 8,56 mg (± 8,44 mg). Insgesamt wurden mit der Galle 3 mg bis 41 mg, im Durchschnitt 22 mg (± 13,5 mg) ausgeschieden (Tabelle 5).

Bei der berechtigten Annahme eines Gallesekretionsvolumens von 900 ml/24 h (34) errechnet sich eine Ausscheidung von Ges.-SP mit der Galle von durchschnittlich 32 mg (± 15 mg) während der ersten 24 Stunden mit einem Streubereich von 11 mg bis 55 mg. Am zweiten Tag errechnet sich eine Ausscheidung von 8 mg bis 60 mg, im Mittel 28 mg (± 17 mg). Die berechnete Gesamtausscheidung von Ges.-SP während der 48-stündigen Untersuchungsdauer reicht von 19 mg bis 110 mg, mit einem Durchschnittswert von 60 mg (± 29 mg)(Tabelle 4).

3.2.1.3. Ausscheidung im Urin

Mit dem ersten 24-Stunden-Sammelurin der Patienten wurden 46 mg bis 808 mg, im Durchschnitt 438 mg (± 306 mg) ausgeschieden. Am zweiten Tag fanden sich

135 mg - 572 mg, im Mittel 354 mg (± 149 mg) im Urin der Patienten. Insgesamt wurden innerhalb der 48-stündigen Untersuchungsdauer mit dem Urin 267 mg bis 1.272 mg, im Mittel 792 mg (± 346 mg) Ges.-SP ausgeschieden (Tabelle 6).

3.2.1.4. Gesamtausscheidung in Galle und Urin

Der Ges.-SP-Anteil, der in dem 2 x 24-Stunden-Sammelurin der Patienten und der drainierten Galle ausgeschieden wurde, lag zwischen 277,7 mg und 1.287,5 mg; durchschnittlich wurden 814,4 mg (± 35o,3 mg) ausgeschieden (Tabelle 7).

3.2.2. Kontrollgruppe

3.2.2.1. Serumspiegel

Bei drei Kontrollpersonen konnte 4 Stunden nach SASP-Einnahme Ges.-SP im Serum nachgewiesen werden. Zwei Kontrollpersonen hatten erst 1o Stunden nach SASP-Einnahme einen positiven Nachweis von Ges.-SP im Serum. Eine Kontrollperson hatte nach 6 Stunden Ges.-SP nachweisbar im Blut. Die höchste Serumkonzentrationen von Ges.-SP reichten von 22 µg/ml bis 39 µg/ml und lagen im Durchschnitt bei 3o µg/ml (± 6 µg/ml) (Abb. 7, Tabelle 12). Vier Kontrollpersonen erreichten die höchsten Ges.-SP-Serumkonzentrationen nach 12 Stunden, die restlichen 2 Kontrollpersonen zeigten die höchsten Werte nach 24 Stundenn.

3.2.2.2. Ausscheidung im Urin

Die Kontrollpersonen schieden im 24-Stunden-Sammelurin 295 bis 9o6 mg Ges.-SP aus; der Mittelwert lag bei 574 mg (± 235 mg)(Tabelle 9).

3.3. Bestimmungen von Gesamt-5-Aminosalizylsäure (Ges.-5-ASA)

3.3.1. Patientengruppe

3.3.1.1. Serumspiegel

Ges.-5-ASA zeigte sich 4 Stunden nach SASP-Einnahme im Serum von 7 Patienten. Bei einem Patienten wurde erst nach 24 Stunden Ges.-5-ASA im Serum nachgewiesen. Die höchsten Konzentrationen traten bei 3 Patienten 12 Stunden, bei 4 Patienten 24 Stunden nach SASP-Einnahme auf. Sie reichten von o,22 - 4,oo µg/ml; der Durchschnitt lag bei 1,8 µg/ml (± 1,2 µg/ml) (Abb. 8, Tabelle 13). Nach 48 Stunden fanden sich noch Konzentrationen von o,17 µg/ml bis o,68 µg/ml.

3.3.1.2. Ausscheidung in der Galle

In der Galle zeigte sich in der ersten Sammelperiode, die die ersten 4 Stunden nach SASP-Einnahme umfaßte, bei 5 Patienten Ges.-5-ASA in der Gallenflüssigkeit. Bei den restlichen drei Patienten wurde Ges.-5-ASA in der Galle der II, III und IV Sammelperiode nachgewiesen. Die höchsten Konzentrationen von Ges.-5-ASA wurden bei einem Patienten in der III Sammelperiode gefunden, die die Zeit von der 8. - 12. Stunde nach SASP-Einnahme umfaßte. Bei vier Patienten zeigten sich die Konzentrationsmaxima in der IV Sammelperiode (12. - 24. Stunde nach SASP-Einnahme) und bei den restlichen 3 Patienten im Zeitraum zwischen der 24. - 48. Stunde nachSASP-Einnahme. Die höchsten Ges.-5-ASA-Konzentrationen reichten von o,75 µg/ml bis 52,76 µg/ml, im Mittel lagen sie bei 18,44 µg/ml (± 17,12 µg/ml) (Tabelle 14). In der Galle eines Patienten war in der V Sammelperiode kein Ges.-5-ASA mehr nachweisbar.

In der drainierten Galle fanden sich am ersten Tag o,28 mg bis 5,o1 mg, durchschnittlich 2,14 mg (± 1,88 mg) Ges.-5-ASA. Am zweiten Tag wurden Mengen von o mg - 9,14 mg Ges.-5-ASA nachgewiesen. Im Mittel fanden sich 2,65 mg (± 3,34 mg). Insgesamt wurden mit der Galle o,36 mg - 14,15 mg Ges.-5-ASA ausgeschieden; im Durchschnitt waren es 4,8 mg (± 5,o2 mg) (Tabelle 5).

Bei der berechtigten Annahme eines Gallesekretionsvolumens von 9oo ml/24 h (34) errechnet sich eine Ausscheidung von Ges.-5-ASA mit der Galle von durchschnittlich 8,69 mg (± 1o,4 mg) während der ersten 24 Stunden, mit einer Streuung von o,45 mg bis 32,43 mg. Am zweiten Tag errechnet sich eine Ausscheidung von o mg - 28,36 mg, im Mittel 12,71 mg (± 11,79 mg). Die berechnete Gesamtausscheidung von Ges.-5-ASA während der 2-tägigen Untersuchungsdauer reicht von o,45 mg bis 6o,79 mg, mit einem Durchschnittswert von 21,4 mg (± 2o,8 mg) (Tabelle 4).

3.3.1.3. Ausscheidung im Urin

Mit dem ersten 24-Stunden-Sammelurin der Patienten wurden 5,6 mg - 173, 1 mg, im Durchschnitt 84 mg (± 55,5 mg) Ges.-5-ASA ausgeschieden. Am zweiten Tag fanden sich 11,5 mg bis 178,8 mg, im Mittel 82 mg (± 54 mg) Ges.-5-ASA im Sammelurin der Patienten. Insgesamt wurden innerhalb der 48-stündigen Untersuchungsdauer mit dem Urin 25,64 mg bis 351,8 mg - durchschnittlich 165,9 mg Ges.-5-ASA (± 1o7 mg) ausgeschieden (Tabelle 6).

3.3.1.4. Gesamtausscheidung in Galle und Urin

An Ges.-5-ASA fanden sich 26,o6 mg bis 265,99 mg, im Mittel 17o,7 mg (± 111,4 mg) im 2 x 24-Stunden-Sammelurin der Patienten und der drainierten Gallenflüssigkeit (Tabelle 7).

3.3.2. Kontrollgruppe

3.3.2.1. Serumspiegel

Zwei Stunden nach SASP-Einnahme wurde im Serum dreier Kontrollpersonen Ges.-5-ASA nachgewiesen. Im Serum einer Kontrollperson wurde 4 Stunden nach SASP-Einnahme Ges.-5-ASA gefunden. Zehn Stunden nach SASP-Einnahme zeigte sich im Serum der beiden übrigen Kontrollpersonen Ges.-5-ASA. Die Hälfte der Kontrollpersonen erzielte die maximalen Serumkonzentrationen 24 Stunden nach Einnahme von 3 g SASP, 2 Kontrollpersonen 12 Stunden und eine Kontrollperson schon 1o Stunden nach SASP-Einnahme. Die höchsten Ges.-5-ASA-Serumkonzentrationen reichten von o,81 µg/ml bis 1,82 µg/ml, durchschnittlich lagen sie bei 1,27 µg/ml (± o,42 µg/ml) (Abb. 9, Tabelle 15).

3.3.2.2. Ausscheidung im Urin

An Ges.-5-ASA wurde im 24-Stunden-Sammelurin der Kontrollpersonen 1o5 mg bis 315 mg, durchschnittlich 174 mg (± 76 mg) ausgeschieden (Tabelle 9).

3.4. Bestimmungen von Acetyl-5-Aminosalizylsäure (Acet.-5-ASA)

3.4.1. Patientengruppe

3.4.1.1. Serumspiegel

Im Serum von 7 Patienten wurde 4 Stunden nach SASP-Einnahme Acet.-5-ASA nachgewiesen. Das Serum eines Patienten enthielt erst 24 Stunden nach Untersuchungsbeginn Acet.-5-ASA. Die höchsten Konzentrationen im Serum fanden sich bei 3 Patienten 12 Stunden, bei 4 Patienten 24 Stunden nach der Einnahme von 3 g SASP. Die Werte reichten von o,19 µg/ml bis 1,12 µg/ml; durchschnittlich lagen sie bei o,86 µg/ml (± o,34 µg/ml) (Abb. 1o, Tabelle 16). Im Serum al-

ler Patienten wurde 48 Stunden nach Untersuchungsbeginn noch Acet.-5-ASA nachgewiesen.

3.4.1.2. Ausscheidung in der Galle

Bei drei Patienten fand sich in der I Sammelperiode Acet.-5-ASA in der Galle; in der Galle zweier Patienten wurde in der II Sammelperiode Acet.-5-ASA nachgewiesen. In der III Sammelperiode zeigte sich bei einem Patienten der erste Nachweis von Acet.-5-ASA in der Galle, und in der Galle der beiden letzten Patienten wurde Acet.-5-ASA erst in der IV Sammelperiode, die den Zeitraum von der 12. - 24. Stunde nach SASP-Einnahme umfaßte, nachgewiesen. Die höchsten Acet.-5-ASA-Konzentrationen in der Galle wurden bei 4 Patienten in der V Sammelperiode gemessen; drei Patienten erzielten die maximalen Konzentrationen in der IV Sammelperiode und bei einem Patienten wurde die höchste Acet.-5-ASA-Konzentration in der III Sammelperiode gemessen. Die Konzentrationsmaxima lagen zwischen o,73 µg/ml und 12,oo µg/ml, der Durchschnitt lag bei 4,21 µg/ml (± 4 µg/ml) (Tabelle 7).

In der drainierten Galle fanden sich am ersten Tag o,o3 mg bis 1,3 mg Acet.-5-ASA, im Durchschnitt o,36 mg (± o,43 mg). Am zweiten Tag wurden Mengen von o mg bis 2,66 mg, im Mittel o,79 mg (± 1,o9 mg) nachgewiesen. Insgesamt wurden mit der drainierten Galle o,o5 mg bis 3,96 mg, durchschnittlich 1,15 mg Acet.-5-ASA (± 1,48 mg) ausgeschieden (Tabelle 5).

Die drainierte Galle stellte nicht die gesamte Tagesproduktion an Galle dar; aus diesem Grunde wurde die Ausscheidungsmenge von Acet.-5-ASA für ein angenommenes Gallesekretionsvolumen von 9oo ml/ 24 h (34) berechnet. Für die ersten 24 Stunden errechneten

sich Mengen an Acet.-5-ASA von o,11 mg bis 5,28 mg, durchschnittlich 1,54 mg (± 1,93 mg). Für den zweiten Untersuchungstag ergaben sich aufgrund dieser Berechnung o mg bis 11,7 mg, durchschnittlich 3,41 mg Acet.-5-ASA in der Galle (± 4,1 mg). Die biliäre Gesamtausscheidung während der 2-tägigen Untersuchungsdauer betrug danach im Durchschnitt 4,95 mg Acet.-5-ASA (± 5,82 mg) mit einer Streubreite von o,11 mg bis 12,6 mg (Tabelle 4).

3.4.1.3. Ausscheidung im Urin

Mit dem ersten 24-Stunden-Sammelurin der Patienten wurden 1,84 mg bis 93,58 mg, im Durchschnitt 31,7 mg (± 29,99 mg) Acet.-5-ASA ausgeschieden. Am zweiten Tag fanden sich 2,91 mg bis 1o5,96 mg, im Mittel 4,148 mg (± 33,4 mg) Acet.-5-ASA im Sammelurin der Patienten. Insgesamt wurden innerhalb der 48-stündigen Untersuchungsdauer mit dem Urin 7,4 mg bis 199,5 mg, durchschnittlich 73,2 mg (± 62,7 mg) Acet.-5-ASA ausgeschieden (Tabelle 6).

3.4.1.4. Gesamtausscheidung in Galle und Urin

Der Acet.-5-ASA-Anteil, der durch den 2 x 24-Stunden-Sammelurin und die drainierte Galle der Patienten ausgeschieden wurde, betrug 7,46 mg bis 2o2,5 mg, der Durchschnitt lag bei 74,3o mg (± 63,9 mg) (Tabelle 18).

3.4.2. Kontrollgruppe

3.4.2.1. Serumspiegel

Zwei Stunden nach Einnahme von 3 g SASP zeigte sich im Serum zweier Kontrollpersonen Acet.-5-ASA. Zwei Stunden später wurde Acet.-5-ASA im Serum zweier weiterer Kontrollpersonen zum erstenmal nachgewiesen. Im Serum der beiden übrigen Kontrollpersonen konnte erst nach 1o Stunden Acet.-

5-ASA bestimmt werden. Die Hälfte der Kontrollpersonen erreichten die maximalen Acet.-5-ASA-Serumkonzentrationen 12 Stunden nach SASP-Einnahme; die restlichen 5o % erreichten nach 24 Stunden die höchsten Serumkonzentrationen von Acet.-5-ASA. Die maximalen Acet.-5-ASA-Serumkonzentrationen lagen zwischen o,65 µg/ml und 1,49 µg/ml, durchschnittlich wurden o,98 µg/ml (± o,31 µg/ml) erreicht (Abb. 11, Tabelle 19).

3.4.2.2. Ausscheidung im Urin

An Acet.-5-ASA wurde im 24-Stunden-Sammelurin der Kontrollpersonen 89 mg - 3o6 mg, durchschnittlich 153 mg (± 81 mg) ausgeschieden (Tabelle 9).

3.5. Bestimmung des Acetylator-Phänotyps

Zwei der 8 Patienten sowie 2 von 6 Kontrollpersonen gehörten zum Typ der schnellen Acetylierer; damit waren 6 von 8 Patienten und 4 von 6 Kontrollpersonen langsame Acetylierer.

4. Diskussion

Nach oraler Aufnahme passiert der größte Anteil von Salizylazosulfapyridin (SASP) unverändert den Dünndarm; im Kolon wird es von Darmbakterien in seine Spaltprodukte Sulfapyridin (SP) und 5-Aminosalizylsäure (5-ASA) zerlegt. SP wird zu ca. 6o % resorbiert; ausgeschieden wird es hauptsächlich über die Nieren, entweder unverändert oder nach N^4-Acetylierung oder/und Hydroxilierung am Ring in C_5-Stellung und nachfolgender Glucuronidierung (49). 5-ASA wird zu ungefähr 8o % unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden; der Rest wird resorbiert und in der Leber fast vollständig acetyliert, bevor er mit dem Urin ausgeschieden wird. Ungeklärt blieb trotz Literaturangaben von 1o - 15 % die Resorptionsrate von unverändertem SASP (14, 29, 49). Nachdem in der Gallenflüssigkeit von Patienten mit einer Gallefistel (T-Drainage nach Cholezystektomie) SASP nachgewiesen worden ist, wird mit dieser Untersuchung versucht, einen Anhalt über den Umfang des enterohepatisches Kreislaufs von SASP zu gewinnen.

4.1. Vergleich der Ergebnisse der SASP-Bestimmungen mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen

4.1.1. Serumspiegel

In den Untersuchungen von Das et al. (14), Schröder und Campbell (49) und van Hees (31) zeigte sich SASP eine bzw. 1 1/2 Stunde nach SASP-Einnahme. In unserer Untersuchung fand sich SASP im Serum aller Kontrollpersonen bei der ersten Blutentnahme, die 2 Stunden nach SASP-Einnahme vorgenommen wurde. Bei der Patientengruppe, deren erste Blutentnahme 4 Stunden nach SASP-Einnahme erfolgte, wurde SASP in 7 von 8 Seren nachgewiesen.

Die höchsten ~~SASP~~-Serumkonzentrationen der Patienten-

gruppe wurden 4 bis 8 Stunden nach SASP-Einnahme gemessen; in einem vergleichbaren Zeitraum - 4 bis 1o Stunden nach SASP-Einnahme - traten die höchsten SASP-Serumkonzentrationen bei den Kontrollpersonen auf. In den Studien von Das et al. (14) und Schröder und Campbell (49) erreichen die Untersuchungsteilnehmer bereits nach 3 bis 5 Stunden die maximalen SASP-Serumkonzentrationen. Für das teilweise spätere Auftreten der maximalen SASP-Serumkonzentrationen in unserer Untersuchung konnte keine Erklärung gefunden werden.

Der hohe Durchschnittswert der erreichten SASP-Serumspiegel von 46 µg/ml ist im wesentlichen auf die Werte dreier Patienten zurückzuführen. Die Serumwerte dieser drei Patienten, die bis zu 95 µg/ml reichten, spiegelten sich sowohl in den SASP-Konzentrationen der Galle als auch in den mit der drainierten Galle und mit dem Urin ausgeschiedenen SASP-Mengen wider. Die größten SASP-Mengen fanden sich im Urin und in der drainierten Gallenflüssigkeit jenes Patienten, dem nach der ersten Blutentnahme wegen einer starken Venenentzündung an beiden Armen keine weitere Blutentnahme mehr zugemutet werden konnte, nämlich 1.128 mg - dies entspricht 38 % der oralen SASP-Dosis. Da sich die hohen SASP-Serumkonzentrationen der drei zuvor besprochenen Patienten in den anderen Untersuchungsmaterialien wie Galle und Urin widerspiegelten, kann man annehmen, daß in diesem Fall auch ein hoher SASP-Serumspiegel vorlegen hat. Das würde bedeuten, daß die Hälfte der Patienten ungewöhnlich hohe SASP-Serumspiegel erzielte, für die sich keine Erklärung finden ließ. Eine verminderte Ausscheidung über die Leber kann auch nicht in Betracht gezogen werden, denn die hohen SASP-Konzentrationen in der Gallenflüssigkeit und im Urin widersprechen einer solchen Annahme.

Einer der Patienten erzielte auffällig niedrige Serumkonzentrationen sowohl von SASP als auch von SP, 5-ASA und Acet.-5-ASA. Gleiche Beobachtungen wurden bei der Untersuchung von Galle und Urin gemacht. Die Ausnahme stellt die mit dem 24-Stunden-Sammelurin des zweiten Tages ausgeschiedene SP-Menge dar, die mit ca. 476 mg über der Durchschnittsmenge der Patientengruppe lag. Bei der Durchsicht des Krankenblattes zeigte sich, daß einen Tag vor Untersuchungsbeginn die Verordnung eines gallensäurebindenden Mittels (Cholestyramin) und einer 4,5 %-igen Natriumcholatlösung abgesetzt worden war. Es stellt sich die Frage, ob Cholestyramin oder die 4,3 %-ige Natriumcholatlösung noch zu Beginn unserer Untersuchung die Resorption oder Spaltung von SASP in seine Metaboliten beeinflußt haben kann.

Die von der Kontrollgruppe erreichten maximalen Serumkonzentrationen an SASP reichten von 8,6 µg/ml bis 28,4 µg/ml. Der Mittelwert lag bei 2o µg/ml. Dieses Ergebnis ist mit den Ergebnissen der Untersuchungen von Das et al. (14) und Schröder und Campbell (49) vergleichbar. Schröder und Campbell verabreichten ihren Probanden eine einmalige SASP-Dosis von 4 g und wiesen maximale SASP-Serumkonzentrationen von 1o µg/ml bis 5o µg/ml nach; der Mittelwert lag bei 26 µg/ml. Das et al. (14) verabreichten ihren Untersuchungsteilnehmern eine einmalige SASP-Dosis von 2 g und erzielten damit maximale Serumkonzentrationen, die von 15 µg/ml bis 25 µg/ml reichten. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen oralen SASP-Dosen wird das Ergebnis unserer Untersuchung durch die Studien von Das et al. und Schröder und Campbell gestützt.

4.1.2. Ausscheidung in der Galle

Die SASP-Konzentrationen in der Galle erreichten das 8 - 23-fache der SASP-Serumkonzentrationen. Die Höchstkonzentrationen zeigten große individuelle Schwankungen; die maximale SASP-Konzentration in der Galle des Patienten, dessen Cholestyramin- und 4,3 %-ige Natriumcholatlösung - Therapie tagszuvor abgesetzt worden war, lag mit einem Wert von 82 µg/ml weit unter dem Mittelwert von 557,8 µg/ml (± 414,3 µg/ml) und trägt damit zu der Schwankungsbreite mit Werten von 82 µg/ml bis 1.412,13 µg/ml sehr bei.
Die Untersuchung von Das et al. (14) stützt sich auf 2 Patienten mit Gallefistel; nach einmaliger Gabe von 2 g SASP wurden Konzentrationen von 2 - 2o µg SASP/ml in der Galle gemessen. Selbst unter Berücksichtigung der niedriger dosierten SASP-Menge liegen die erzielten SASP-Konzentrationen weit unter den Werten unserer Untersuchung. Bei einer Anzahl von zwei Patienten ist eine umfassendere Aussage jedoch begrenzt.

Mit der drainierten Galle schieden unsere Patienten während der gesamten 48-stündigen Untersuchungsdauer durchschnittlich 8,5 % der oralen SASP-Dosis aus; der Streubereich erstreckte sich von o,65 % bis 22,4 %. Das et al. (14) berichten in ihrer Studie von einer durchschnittlichen 24-Stunden-Ausscheidung von 9 % der oralen SASP-Dosis, was die Ergebnisse unserer Untersuchung stützt.

Trotz der wesentlich geringeren SASP-Konzentrationen in der Galle ihrer beiden Patienten berechneten Das et al. (14) mit 9 % der oralen SASP-Dosis eine SASP-Gesamtausscheidungsmenge, die dem Ergebnis unserer Untersuchung sehr nahe kommt. Das läßt vermuten, daß größere Volumina an Gallenflüssigkeit mittels T-Drainage gewonnen wurden. Das et al. (14) machten über

die Gallenvolumina keine Angaben, so daß diese Diskrepanz nicht geklärt werden konnte.

Da das über die T-Drainage gesammelte Gallevolumen nur unterschiedliche Teilmengen der gesamten Gallesekretion darstellt, wurde die Ausscheidungsmenge von SASP zusätzlich auf ein durchschnittliches Gallevolumen von 9oo ml/ 24 Stunden (34) umgerechnet. Die so ermittelte biliäre Gesamtausscheidung erreichte Werte bis zu maximal 824,8 mg; das entspricht einem Anteil der oralen SASP-Dosis von 27,5 % und deutet somit auf einen erheblichen enterohepatischen Kreislauf dieses Medikamentes hin. SASP wird speziell in der Galle ausgeschieden; das wurde auch mit der Untersuchung von Das et al. (14) gezeigt. Seine Metaboliten werden dagegen zum größten Teil über die Nieren ausgeschieden. Berücksichtigt man dazu noch, daß dem enterohepatischen Kreislauf durch Drainierung der Galle SASP-Mengen von o,65 % bis 22,4 % der oralen Dosis verloren gingen, muß davon ausgegangen werden, daß der im Dünndarm resorbierte SASP-Anteil nicht 1o - 15 % beträgt - wie bisher aufgrund der Bestimmungen der SASP-Ausscheidungen in Stuhl und Urin angenommen worden ist - sondern 2o - 3o %. Diese Annahme wird auch durch die bei Katzen durchgeführte Untersuchung von Das et al. (14) gestützt; es zeigte sich, daß 2o - 3o % der intraduodenal verabreichten SASP-Dosis resorbiert wurden. Schröder und Campbell berechneten die Flächen unter den SP-Serumkurven nach Gabe einer einmaligen SASP-Dosis und nach Verabreichung einer äquimolaren SP-Menge und verglichen sie miteinander; die Flächen unter den SP-Serumkurven nach Gabe von SASP fiel um ein Drittel kleiner aus, als die Flächen nach Gabe einer entsprechenden SP-Menge; die Differenz erklärten Schröder und Campbell (49) damit, daß ein Drittel der eingenommenen SASP-Menge unverändert resorbiert worden sein müßte.

4.1.3. Ausscheidung im Urin

Mit dem Urin wurden während der 2-tägigen Untersuchung durchschnittlich 7,1 % der verabreichten SASP-Menge von den Patienten wieder ausgeschieden. Am ersten Tag wurden im Durchschnitt 5,9 % der oralen SASP-Dosis im Urin der Patienten nachgewiesen. Die Kontrollgruppe schied innerhalb der 24-stündigen Untersuchung mit dem Urin durchschnittlich 2,7 % aus; die hohen SASP-Serumkonzentrationen der Patienten spiegelten sich damit in den im Vergleich zur Kontrollgruppe hohen SASP-Mengen im Urin wider.

Die Untersuchung von van Hees (31) fand durchschnittlich 3,2 % (± 2,2 %) der verabreichten SASP-Dosis im Urin von 7 gesunden Probanden nach einmaliger Einnahme von 3 g SASP wieder.
Das et al. (14) wiesen in ihrer Untersuchung im 24-Stunden-Sammelurin ihrer beiden Patienten durchschnittlich 3 % der oralen SASP-Dosis nach; die Kontrollgruppe, die aus 3 Personen bestand, schied im Mittel 5 % der verabreichten SASP-Menge aus. In der Gruppe der Patienten mit Ileostoma, die 6 Personen umfaßte, wurden durchschnittlich 4 % der eingenommenen SASP-Menge nachgewiesen. Die Untersuchung von Schröder und Campbell (49) zeigte ähnliche Ergebnisse; die mit dem Urin ausgeschiedenen Mengen an SASP reichten von 1,7 % bis 1o % der verabreichten Dosis; diese Ergebnisse fanden sich im steady state - nach Einnahme einer Dosis von 4 g SASP täglich.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung sind mit denen der vorgenannten Arbeiten durchaus vergleichbar und zeigen, daß mit einem durchschnittlichen Gallevolumen von 9oo ml/ 24 Stunden (34) eine wesentlich größere SASP-Menge ausgeschieden wird als mit dem Urin.

4.1.4. Gesamtausscheidung in Galle und Urin

Innerhalb der gesamten 48-stündigen Untersuchungsdauer wurden im Urin und in der drainierten Galle im Mittel 15,6 % der verabreichten SASP-Dosis wiedergefunden. Die Werte streuten von 1 % - 4o % der verabreichten SASP-Dosis. Die Patientengruppe von Das et al. (14) schied durchschnittlich 12 % mit der Galle und dem Urin aus. Die Ergebnisse der beiden Arbeiten sind vergleichbar.

4.2. Vergleich der Ergebnisse unserer SP-Bestimmungen mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen

4.2.1. Serumspiegel

Bis auf eine Ausnahme wurde im Serum der Patienten 4 Stunden nach Untersuchungsbeginn SP nachweisbar; die Serum-Untersuchungen der Kontrollpersonen kamen zu dem gleichen Ergebnis. Die höchsten SP-Serumkonzentrationen wurden in dem Zeitraum zwischen der 12. und 24. Stunde nach oraler SASP-Aufnahme gemessen. Zu ähnlichen Aussagen kommen auch Schröder und Campbell (49), Das et al. (14) und van Hees (31). Die maximalen SP-Serumkonzentrationen traten somit 8 bis 16 Stunden später auf als die höchsten SASP-Serumkonzentrationen, was durch die Passage durch den Dünndarm bedingt ist.

Die höchsten SP-Konzentrationen im Serum unserer Patienten waren mit durchschnittlich 26 µg/ml den Mittelwerten der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 3o µg/ml vergleichbar. Die gleiche Beobachtung konnten Das et al. (14) in ihrer Untersuchung machen. Unter Berücksichtigung der positiven Korrelation zwischen oraler SASP-Dosierung und SP-Serum-Spiegel kamen die Untersucher Schröder und Campbell (49) und Das et al. (14) zu ähnlichen Ergebnissen.

4.2.2. Ausscheidung in der Galle

In der Galle fanden sich SP-Konzentrationen bis zu 85 µg/ml; die Maximalkonzentrationen lagen bei durchschnittlich 48 µg/ml (Streubereich von 21 µg/ml bis 85 µg/ml). Die SASP-Konzentrationen erreichten dagegen 4- bis 16-fach höhere Werte; das unterstreicht, daß in erster Linie SASP in der Galle ausgeschieden wird, seine Metaboliten dagegen in weit geringerem Umfang.

Die niedrige SP-Konzentration (einschließlich seiner Metaboliten) von o,2 µg/ml Galle, die Das et al. (14) in ihrer Arbeit angeben, kann nicht allein auf die dort niedriger dosierte SASP-Menge zurückgeführt werden, die zu Untersuchungsbeginn verabreicht wurde. Eine Erklärung für diese Diskrepanz kann nicht gegeben werden.

Am ersten Tag wurden durchschnittlich o,7 %, in den darauffolgenden 24 Stunden wurden im Mittel o,45 % der mittels SASP verabreichten SP-Dosis*) in der Galle gefunden. Insgesamt wurde während der 48-stündigen Untersuchung mit der drainierten Galle etwas über 1 % der oralen SP-Dosis ausgeschieden; der Streubereich reichte von o,16 % bis 2,2 % der verabreichten SP-Menge.
Das et al. (14) geben an, daß sie durchschnittlich in der drainierten Galle ihrer beiden Patienten Mengen von SP nachwiesen, die unter einem Anteil von o,2 % der oralen Dosis lagen. Dieser Prozentsatz liegt im Streubereich unserer Ergebnisse.
Die Ergebnisse unterstreichen, daß der SASP-Metabolit SP nur zu einem geringen Anteil über die Leber ausgeschieden wird; SASP dagegen wird bis zu 22,4 % der oralen Dosis mit der Galle ausgeschieden, d. h. bis zu einem 1o-fach höheren Wert als SP.
*) Mittels SASP verabreichte orale SP-Dosis: 1,86 g.

Auch bei der Berechnung der biliären Gesamtausscheidung von SP unter Voraussetzung eines Gallesekretionsvolumens von 900 ml/24 h (34) konnten für die ersten 24 Stunden nicht mehr als durchschnittlich 1,7 %, für den zweiten Tag durchschnittlich 1,5 % und über die gesamte Untersuchungsdauer berechnet nur durchschnittlich 3,2 % der oralen Dosis ermittelt werden.

4.2.3. Ausscheidung im Urin

Der SP-Anteil, der sich im ersten 24-Stunden-Sammelurin der Patienten fand, lag durchschnittlich bei 23,5 % mit einer Streuung von 2,5 % bis 43,4 % der verabreichten Dosis. Am zweiten Tag fanden sich durchschnittlich 19 % der oralen SP-Dosis; der Streubereich reichte von 7,2 % bis 30,7 %. Innerhalb der 48-stündigen Untersuchung wurden mit dem Urin im Mittel 42,5 % der verabreichten SP-Dosis ausgeschieden. Maximal wurden 68 % nachgewiesen.

Die Kontrollpersonen schieden innerhalb von 24 Stunden im Mittel 30,8 % der oralen SP-Dosis mit dem Urin aus; maximal wurden 48,6 % nachgewiesen. Damit waren die Ausscheidungsmengen der Patientengruppe am ersten Tag etwas niedriger als die der Kontrollgruppe.

Das et al. (14) beobachteten ebenfalls, daß ihre beiden Patienten innerhalb der Untersuchungsdauer mit 33 % der mittels SASP aufgenommenen SP-Dosis wesentlich weniger mit dem Urin ausschieden als die Kontrollpersonen (n = 3) mit 55 %.

Schröder und Campbell (49) wiesen in ihrer Untersuchung, die an 10 gesunden, männlichen Probanden vorgenommen wurde, 80 % der mittels SASP eingenommenen SP-Dosis im 24-Stunden-Urin nach; allerdings wurden diese Messungen im steady state - nach Einnahme einer täglichen Dosis von 4 g SASP - vorgenommen.

Van Hees (31) fand durchschnittlich 63,1 % (± 7,6 %) der verabreichten SP-Dosis im Urin von 7 gesunden Personen wieder.

Mit dem Urin unserer Patienten wurden somit relativ geringe Mengen der verabreichten SP-Dosis ausgeschieden; die Werte lagen sowohl unter den Werten der Kontrollgruppe als auch unter den Werten der Untersuchungen, die von Schröder und Campbell (49) und van Hees (31) an gesunden Personen vorgenommen worden waren; sie liegen jedoch im Bereich der Untersuchungsergebnisse von Das et al. (14).

Im Vergleich zu SASP, von dem nur durchschnittlich 7 % der oralen Dosis mit dem Urin wieder ausgeschieden wurden, zeigt sich, daß SP in erster Linie über die Nieren eliminiert wird.

4.2.4. Gesamtausscheidung in Galle und Urin

Innerhalb der 48-stündigen Untersuchungsdauer wurden mit dem Urin und mit der drainierten Galle durchschnittlich etwa 43 % des in Form von SASP aufgenommenen SP-Anteils wieder ausgeschieden; in der Untersuchung von Das et al. (14) lag der Anteil bei ca. 33 % der oralen SP-Dosis. Die Ergebnisse dieser beiden Untersuchungen sind vergleichbar.

4.3. Vergleich der Ergebnisse unserer 5-ASA-Bestimmungen (Ges.-5-ASA und Acet.-5-ASA) mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen

4.3.1. Serumspiegel

Die 5-ASA-Serumkonzentrationen unserer Patientengruppe erreichten im Mittel 1,8 µg/ml (maximal: 4 µg/ml), die der Kontrollgruppe durchschnittlich 1,3 µg/ml (maximal: 1,8 µg/ml). Die Serumkonzentrationen der Untersuchung von Schröder und Campbell (49) stiegen nicht über 2 µg/ml; Das et al. (14) wiesen nicht mehr als 1,5 µg/ml nach. Die Untersuchungsergebnisse aller drei Studien liegen nahe beieinander.

Die maximalen Acet.-5-ASA-Konzentrationen im Serum, die bei der Patientengruppe und der Kontrollgruppe in den gleichen Zeiträumen auftraten, lagen bei beiden Gruppen durchschnittlich unter 1 µg/ml; auch die Streubereiche waren vergleichbar.

4.3.2. Ausscheidung in der Galle

Die höchsten 5-ASA-Konzentrationen in der Galle erreichten durchschnittlich 18,44 µg/ml (± 17,22 µg/ml). Die acetylierte Form von 5-ASA kam auf durchschnittliche Höchstkonzentrationen von 4,21 µg/ml (± 4 µg/ml); damit lag 5-ASA zu nicht einmal einem Viertel in seiner sacetylierten Form in der Galle vor.
Die drainierte Galle enthielt mit durchschnittlich nur 0,42 % der mittels SASP verabreichten 5-ASA-Dosis im Vergleich zu den in der drainierten Galle befindlichen SASP-Mengen nur einen sehr geringen Anteil. Auch die berechnete biliäre Gesamtausscheidung, die auf einem angenommenen Gallesekretionsvolumen von 900 ml / 24 h beruht (34), betrug nur 1,8 % der verabreichten Dosis.

An Acet.-5-ASA wurden im Mittel 1,15 mg in der drainierten Galle nachgewiesen; das bedeutet, daß ca. 24 Gewichtsprozent von 5-ASA in seiner acetylierten Form in der Galle vorlag. Die berechnete biliäre Gesamtausscheidung betrug im Durchschnitt 4,95 mg.

Mit der Galle wurde damit nur ein sehr geringer Anteil an 5-ASA ausgeschieden, davon war weniger als ein Viertel acetyliert.

4.3.3. Ausscheidung im Urin

Mit dem Urin schieden die Patienten während der 48-stündigen Untersuchung 15 % (± 9,5 %) der mittels SASP aufgenommenen 5-ASA-Dosis aus. Der von der Kontrollgruppe im Mittel mit dem Urin ausgeschiedene 5-ASA-Anteil innerhalb der ersten 24 Stunden lag bei 15 % (± 7 %) der in Form von SASP verabreichten Dosis. Die Untersuchung von van Hees (31) erbrachte Werte von 18,5 (± 7,6 %) der oralen 5-ASA-Dosis im Urin, und die Studie von Schröder und Campbell (49) ergab Durchschnittswerte von 34 % (± 8 %) der verabreichten 5-ASA-Menge im Urin; man muß jedoch darauf hinweisen, daß die Messungen von Schröder und Campbell sich auf einen steady state beziehen.

Verglichen mit den 5-ASA-Mengen, die sich in der Galle nachweisen ließen, zeigte sich, daß 5-ASA zum größeren Teil durch die Nieren eliminiert wird.

Im Urin unserer Kontrollgruppe lag 5-ASA zu durchschnittlich 88 % in seiner acetylierten Form vor. Im Urin der 1o gesunden Untersuchungsteilnehmer von Schröder und Campbell (49) lag 5-ASA fast ausschließlich als Acet.-5-ASA vor. Der acetylierte Anteil im Urin unserer Patienten lag mit durchschnittlich 44 % weit unter den vorgenannten Werten.

Die Bestimmungsmethode für 5-ASA ist bis zu einem Bereich von 3o µg/ml anwendbar; da die Konzentrationen im Urin weit über diesen Konzentrationen lagen, mußten Verdünnungen vorgenommen werden, was zu einer höheren Fehlerquote beitragen kann. Allerdings ist dadurch allein die Differenz zwischen dem Anteil von Acet.-5-ASA der Patientengruppe und der Kontrollgruppe nicht zu klären. Die vorausgegangene Cholezystektomie und eine evtl. präoperative Cholostase könnten die Acetylierung von 5-ASA in der Leber beeinflußt haben.

4.3.4. Ausscheidung in Galle und Urin

Insgesamt wurden mit der drainierten Galle und mit dem Urin im Mittel 17o,74 mg (± 111,41 mg) 5-ASA ausgeschieden, das sind ca. 15 % (± 1o %) der mittels SASP aufgenommenen 5-ASA-Dosis. In acetylierter Form lagen davon durchschnittlich 74,3 mg (± 61,91 mg) vor; das bedeutet, daß im Mittel 43,5 % der durchschnittlich in Urin und drainierter Galle nachgewiesenen 5-ASA in Form von Acet.-5-ASA vorlagen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung wurde durchgeführt, um einen Anhalt für den Umfang des enterohepatischen Kreislaufs von Salizylazosulfapyridin (SASP) zu bekommen. Aus diesem Grunde wurden bei 8 Personen mit einer Gallefistel (T-Drainage nach Cholezystektomie) nach einmaliger oraler Gabe von 3 g SASP in der Gallenflüssigkeit, im Serum und im Urin Salizylazosulfapyridin (SASP), Sulfapyridin (SP) und 5-Aminosalizylsäure (5-ASA) bestimmt. Als Kontrollgruppe dienten 6 gesunde Personen.

Die Bestimmungen von SASP und SP wurden spectrophotometrisch nach dem Verfahren von Sandberg und Hansson (53) durchgeführt. 5-ASA wurde nach dem Verfahren von Hansson (27) bestimmt. Der Bestimmung des Acetylator-Phänotyps lag die Methode von Schröder (51) zugrunde.

Die ermittelten SASP-Serumkonzentrationen lagen mit ihren Höchstwerten von 3,6 µg/ml bis 95 µg/ml (im Mittel 46 µg/ml) bei der Patientengruppe und mit Höchstwerten von 8,6 µg/ml bis 28,4 µg/ml (durchschnittlich 2o µg/ml) bei der Kontrollgruppe im Streubereich der in der Literatur angegebenen Normalbefunde.
In der Galle wurden SASP-Konzentrationen von 82 µg/ml bis 1.412 µg/ml (im Mittel 558 µg/ml) gemessen. Sie erreichten damit die 8- bis 23-fache Höhe der Serumkonzentrationen. Durch die T-Drainage konnte die Galle nicht vollständig gesammelt werden; daher wurde die biliäre Gesamtausscheidung von SASP unter Annahme einer mittleren Gallenproduktion von 9oo ml/24 h (34) berechnet. Für SASP wurden 86,8 mg bis 824,8 mg ermittelt. Das entspricht einem Anteil von 2,9 % bis 27,5 % der oralen SASP-Dosis. Berücksichtigt man außerdem, daß dem enterohepatischen Kreislauf während der 48-stündigen Untersuchung SASP-Mengen von o,65 % bis 22,4 % der oralen

Dosis durch Drainierung der Galle verloren gingen, wird offensichtlich, daß der im Dünndarm resorbierte SASP-Anteil nicht 1o - 15 % beträgt, sondern bei Werten bis zu 3o % liegen muß.

Während der zweitägigen Untersuchung schieden die Patienten mit dem Urin durchschnittlich 7 % der oralen SASP-Dosis aus; die Kontrollgruppe schied mit dem 24-Stunden-Sammelurin durchschnittlich 2,7 % der verabreichten SASP-Dosis aus. Diese Werte lagem im Bereich der Mengen, die auch bei anderen Untersuchungen gefunden wurden.

Die erreichten SP-Serumkonzentrationen der Patientengruppe von durchschnittlich 26 µg/ml sowie der Kontrollgruppe von im Mittel 3o µg/ml waren den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

Bei der Berechnung der biliären Gesamtausscheidung wurden SP-Mengen von 19,4 mg bis 1o9,6 mg ermittelt, was einem Anteil von durchschnittlich 3,4 % der oralen Dosis entspricht.

Der mit dem Urin ausgeschiedene Anteil an SP lag mit durchschnittlich 24 % am 1. Tag, 19 % am 2. Tag und über beide Tage berechnet 43 % im Bereich der Ergebnisse vergleichbarer Untersuchungen.

Im 24-Stunden-Sammelurin der Kontrollgruppe fanden sich durchschnittlich 31 % der verabreichten SP-Dosis.

Die Patientengruppe zeigte durchschnittlich 5-ASA-Serumkonzentrationen unter 2 µg/ml; die durchschnittlichen 5-ASA-Serumkonzentrationen der Kontrollgruppe blieben unter 1,5 µg/ml. Bei beiden Gruppen stieg die durchschnittliche Acet.-5-ASA-Serumkonzentration nicht über 1 µg/ml.

Die berechnete biliäre Gesamtausscheidung von 5-ASA blieb im Durchschnitt unter 2 % der oralen Dosis; 5-ASA lag durchschnittlich zu ca. einem Viertel in seiner acetylierten Form vor.

Mit dem Urin schieden die Patienten während der 2-tägigen Untersuchung 2,3 % bis 3o,86 % der oralen 5-ASA-Dosis aus, das sind im Mittel 15 %. Davon waren im Mittel 44 % acetyliertes 5-ASA. Die mittlere 5-ASA-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin der Kontrollgruppe lag bei 15 % der oralen Dosis. Der Anteil an Acet.-5-ASA lag im Mittel bei 88 %.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß für SASP ein beträchtlicher enterohepatischer Kreislauf beim Menschen bestehen kann. Aus den vorgenannten Daten wird ersichtlich, daß SASP bis zu einem Anteil von 3o % der oralen Dosis im Dünndarm resorbiert und über die Galle ausgeschieden werden kann. Im Gegensatz dazu werden seine im Dickdarm freigesetzten Spaltprodukte SP und 5-ASA nur in ganz geringem Ausmaß über die Leber ausgeschieden; diese Metaboliten werden größtenteils über die Nieren eliminiert.

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1 Stoffwechsel des Salizylazosulfapyridins beim Menschen (nach Schröder und Campbell)

Abb. 2 Schema der Pharmakokinetik des Salizylazosulfapyridins (nach Das und Sternlieb)

Abb. 3 Strukturformeln der in dieser Untersuchung bestimmten Substanzen: SASP, SP, 5-ASA und Acet.-5-ASA

Abb. 4 SASP-Serumkonzentrationen der Patientengruppe

Abb. 5 SASP-Serumkonzentrationen der Kontrollpersonen

Abb. 6 Ges.-SP-Serumkonzentrationen der Patientengruppe

Abb. 7 Ges.-SP-Serumkonzentrationen der Kontrollpersonen

Abb. 8 Ges.-5-ASA-Serumkonzentrationen der Patientengruppe

Abb. 9 Ges.-5-ASA-Serumkonzentrationen der Kontrollpersonen

Abb. 10 Acet.-5-ASA-Serumkonzentrationen der Patientengruppe

Abb. 11 Acet.-5-ASA-Serumkonzentrationen der Kontrollpersonen

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1a Klinische Daten der Patienten mit Gallefistel

Tab. 1b Klinische Daten der Patienten mit Gallefistel

Tab. 2 SASP-Serumkonzentrationen der Patientengruppe

Tab. 3 SASP-Konzentrationen in der Galle - Patientengruppe -

Tab. 4 Berechnete biliäre Gesamtausscheidung während der 2-tägigen Untersuchung: SASP, Ges.-SP, Ges.-5-ASA, Acet.-5-ASA - Patientengruppe -

Tab. 5 Die mit der drainierten Galle ausgeschiedenen Substanzmengen: SASP, Ges.-SP, Ges.-5-ASA, Acet.-5-ASA - Patientengruppe -

Tab. 6 Die mit dem Urin ausgeschiedenen Gesamtmengen an: SASP, Ges.-SP, Ges.-5-ASA, Acet.-5-ASA - Patientengruppe -

Tab. 7 Die mit dem Harn und der drainierten Gallenflüssigkeit ausgeschiedenen Substanzmengen: SASP, Ges.-SP, Ges.-5-ASA - Patientengruppe -

Tab. 8 SASP-Serumkonzentrationen der Kontrollpersonen

Tab. 9 Die mit dem Urin ausgeschiedenen Substanzmengen: SASP, Ges.-SP, Ges.-5-ASA, Acet.-5-ASA - Kontrollpersonen -

Tab. 1o Ges.-SP-Serumkonzentrationen der Patientengruppe

Tab. 11 Ges.-SP-Konzentrationen in der Galle - Patientengruppe -

Tab. 12 Ges.-SP-Serumkonzentrationen der Kontrollpersonen

Tab. 13 Ges.-5-ASA-Serumkonzentrationen der Patientengruppe

Tab. 14 Ges.-5-ASA-Konzentrationen in der Galle - Patientengruppe

Tab. 15 Ges.-5-ASA-Serumkonzentrationen der Kontrollgruppe

Tab. 16 Acet.-5-ASA-Serumkonzentrationen der Patientengruppe

Tab. 17 Acet.-5-ASA-Konzentrationen in der Galle - Patientengruppe -

Tab. 18 Die durch Harn und drainierte Gallenflüssigkeit ausgeschiedene Substanzmenge: Acet.-5-ASA - Patientengruppe -

Tab. 19 Acet.-5-ASA-Serumkonzentrationen der Kontrollgruppe

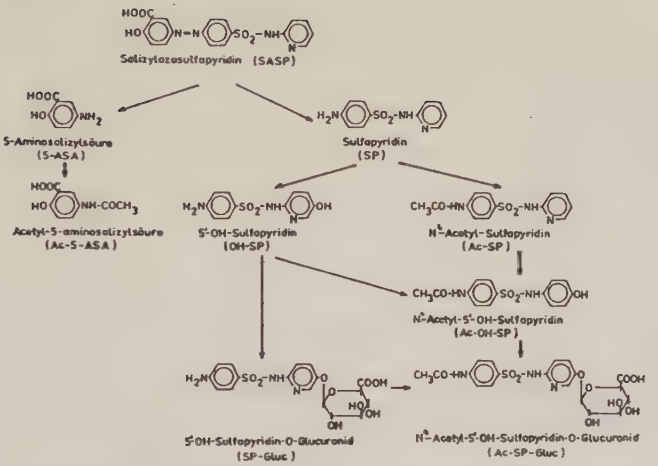

Abb. 1 Stoffwechsel des Salizylazosulfapyridins beim Menschen (nach SCHRÖDER u. CAMPBELL)

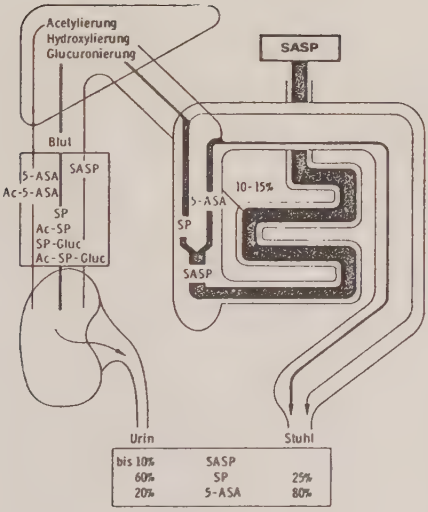

Abb. 2 Schema der Pharmakokinetik des Salizylazosulfapyridins. Die Prozentzahlen sind Mittelwerte, sie beziehen sich auf die eingenommene Dosis (nach DAS u. STERNLIEB)

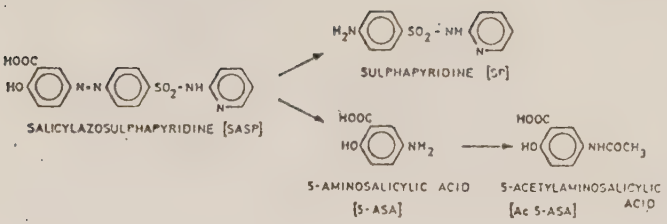

Abb. 3 zeigt die in dieser Untersuchung bestimmten Substanzen

Abb. 5

SASP-Serumkonzentrationen der Kontrollpersonen (KP)

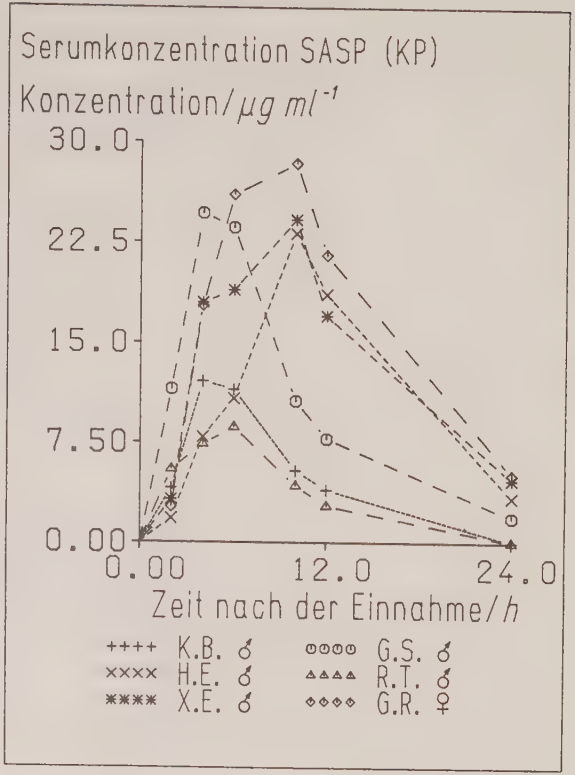

Abb. 4

SASP-Serumkonzentrationen der Patientengruppe (GP)

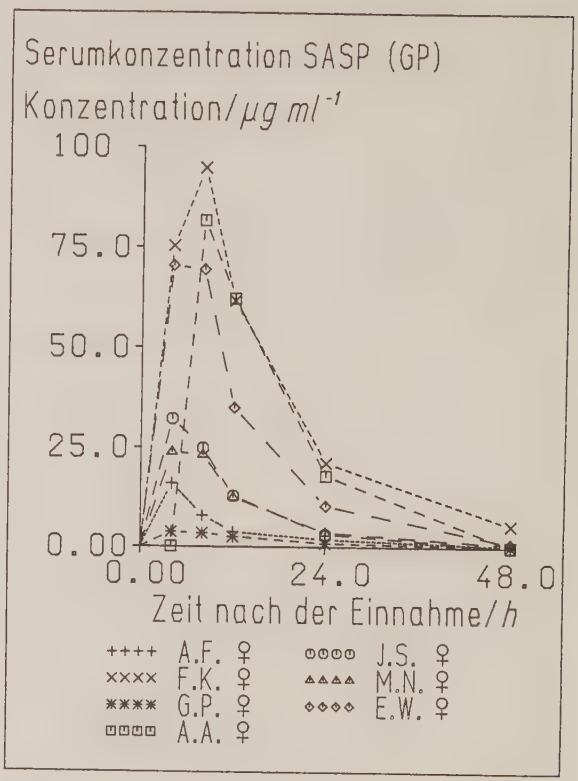

Abb. 7
Ges.-SP-Serumkonzentrationen der Kontrollpersonen (KP)

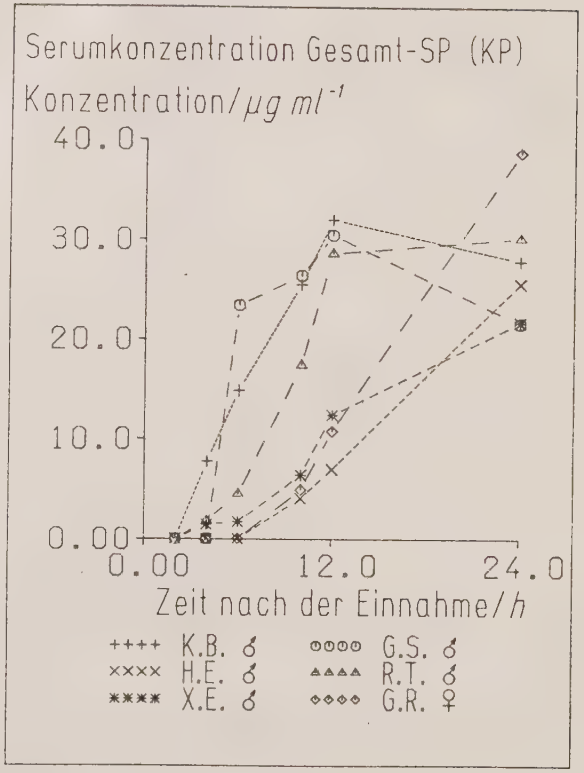

Abb. 6
Ges.-SP-Serumkonzentrationen der Patientengruppe (GP)

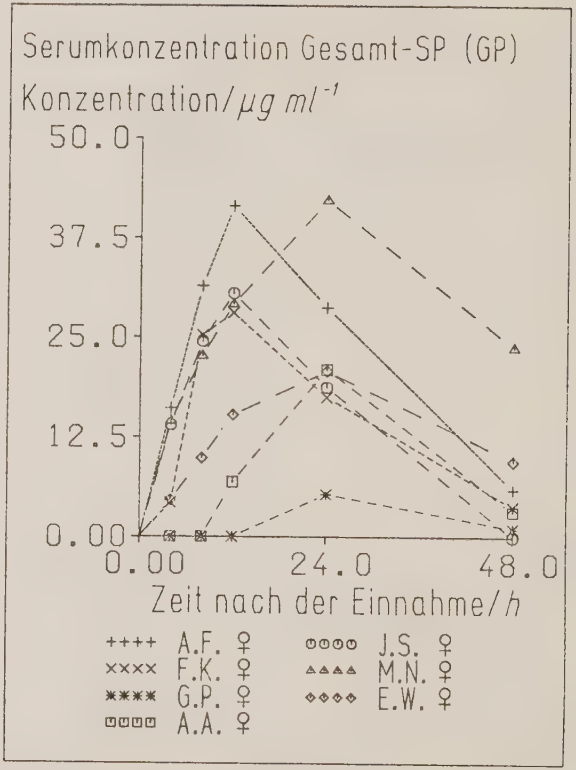

Abb. 9
Ges.-5-ASA-Serumkonzentrationen der Kontrollpersonen (KP)

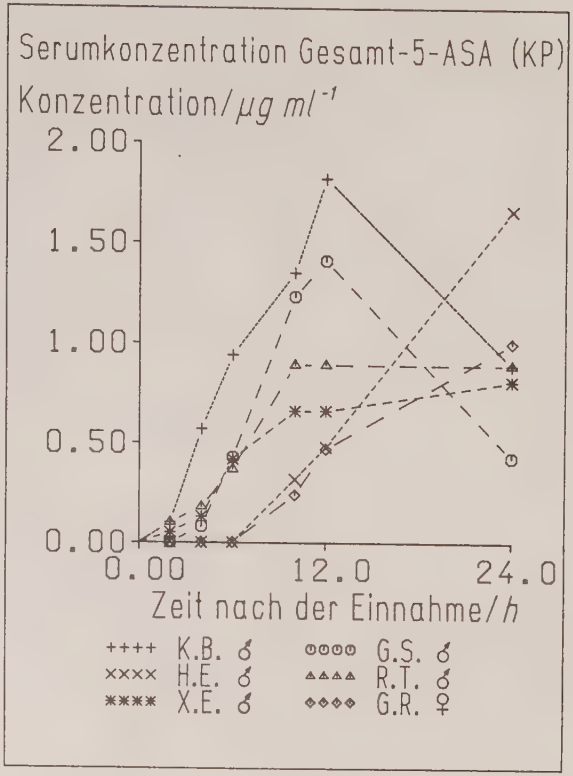

Abb. 8
Ges.-5-ASA-Serumkonzentrationen der Patientengruppe (GP)

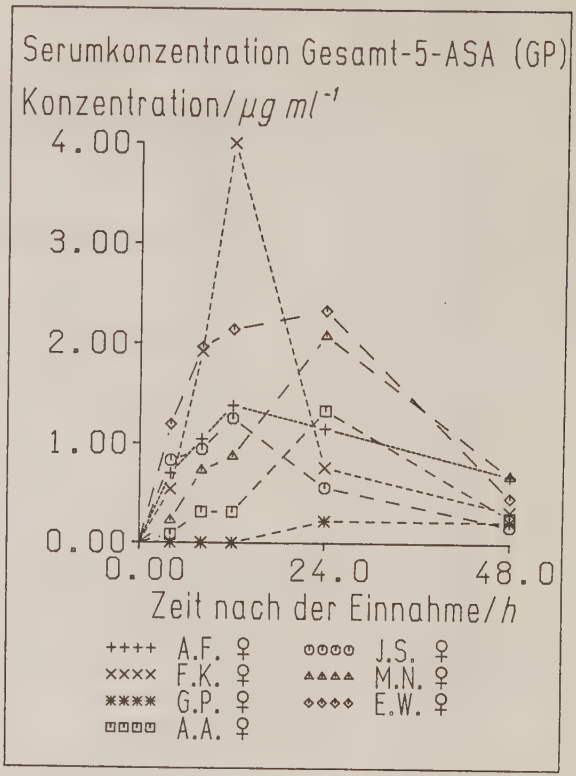

Abb. 11

Acet.-5-ASA-Serumkonzentrationen der Kontrollpersonen (KP)

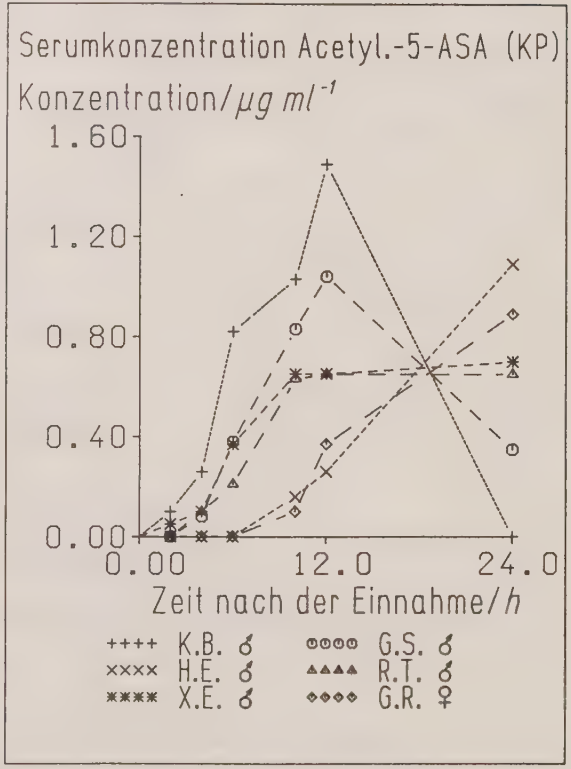

Abb. 1o

Acet.-5-ASA-Serumkonzentrationen der Patientengruppe (GP)

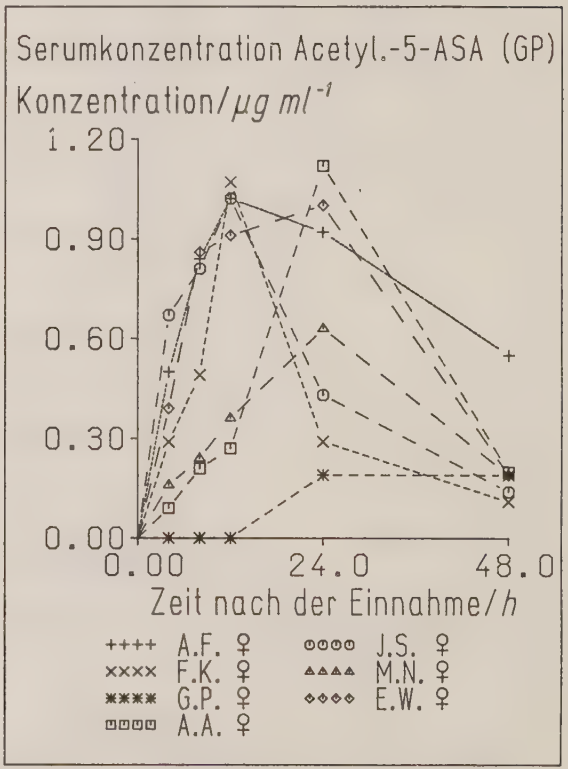

Tabelle 1 a

Klinische Daten der Patienten mit Gallefistel

n	Init.	Sex	Geburts-datum	Datum d. SASP-Gabe	Operations-datum
1	A.A.	♀	28. 2. 1953	31. 1. 77	24. 1. 77
2	A.F.	♀	15.11. 1926	24. 1. 77	14. 1. 77
3	H.H.	♀	8. 5. 19o2	25. 7. 77	2o. 7. 77
4	F.K.	♀	16. 7. 1896	9. 5. 77	2. 5. 77
5	M.N.	♀	29. 5. 1911	11. 7. 77	5. 7. 77
6	G.P.	♀	24. 9. 1906	18. 1. 77	21.12. 76
7	J.S.	♀	16. 6. 192o	26. 1. 77	2o. 1. 77
8	E.W.	♀	22.12. 19o7	13. 6. 77	6. 6. 77

Tabelle 1 b

Klinische Daten der Patienten mit Gallefistel

n	Init.	Datum d. Blutwerte	Ges.-Bili.	SGOT	SGPT	Alk. P.	während der Untersuchungsdauer notwendige Medikam
1	A.A.	21. 1. 77	0,30 mg/%	21 mU	36 mU	244 mU	
		1. 2. 77	0,30	40	74	230	
2	A.F.	13. 1. 77	0,40	10	15	418	Gelusil lac. Tabl.
		26. 1. 77	0,80	25	45	288	
3	H.H.	18. 7. 77	0,30	18	24	930	1 Tabl. Digimerck 1 " Nortensin 3 x 1 Isoket 3 x 2 BVK 3 x 1 Tabl. Paspertin
		1. 8. 77	0,40	19	18	46	
4	F.K.	27. 4. 77	0,55	8	15	78	2 x 1 Tabl. Novodigal 1 Kaps. Vibramycin
		10. 5. 77	0,45	55	111	80	
5	M.N.	29. 6. 77	1,05 (0,60 mg/% ind.)	16	30	355	2 x 1 Tabl. Novodigal 3 x 1 Drag. BVK
		13. 7. 77	0,85	16	26	112	
6	G.P.	10. 1. 77	0,30	18	7	400	
		25. 1. 77	0,25	9	10	111	
7	J.S.	19. 1. 77	0,7	8	12	121	
		26. 1. 77	2,0 (0,60 mg/% ind.)	48	122	309	
8	E.W.	2. 6. 77	0,95	32	30	136	2 x 1 Tabl. Lanicor
		14. 6. 77	0,90	15	24	186	

Tabelle 2

SERUMKONZENTRATIONEN SASP

Patientengruppe

Zeitspanne n. SASP-Gabe i. Std.		4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
A.F. ♀	Konz. in µg/ml	16,oo	7,85	3,68	1,78	o,25
F.K. ♀	Konz. in µg/ml	75,35	94,75	61,6o	21,1o	5,43
G.P. ♀	Konz. in µg/ml	3,63	3,35	2,48	o,85	o,18
A.A. ♀	Konz. in µg/ml	o	81,65	62,21	17,88	o
J.S. ♀	Konz. in µg/ml	32,11	24,75	12,75	3,11	o
M.N. ♀	Konz. in µg/ml	23,78	23,11	12,38	3,51	o,65
E.W. ♀	Konz. in µg/ml	7o,38	69,41	34,87	1o,25	o,9o
H.H. ♀	Konz. in µg/ml	2,91	*	*	*	*

* Die Patientin litt an einer starken Venenentzündung und einer ausgeprägten Herzinsuffizienz; aus diesem Grunde wurde auf weitere Blutentnahmen verzichtet.

Tabelle: 3
GALLENFLÜSSIGKEIT

Konzentration von: SASP

Patientengruppe

Zeitspanne n. SASP-Gabe i. Std.		4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
		I*	II*	III*	IV*	V*
A.F. ♀	Konz. in µg/ml	17o,84	319,52	247,56	119,44	43,o3
F.K. ♀	Konz. in µg/ml	194,44	694,59	732,72	6o3,o3	274,36
G.P. ♀	Konz. in µg/ml	56,86	81,7o	82,41	69,36	24,91
A.A. ♀	Konz. in µg/ml	1o,22	227,o9	726,81	318,73	2o5,22
J.S. ♀	Konz. in µg/ml	254,79	235,61	2o7,6o	177,o5	61,16
M.N. ♀	Konz. in µg/ml	39,91	345,o6	363,34	26o,22	142,95
E.W. ♀	Konz. in µg/ml	1.412,13	543,69	26o,69	174,59	145,92
H.H. ♀	Konz. in µg/ml	17,95	1o3,5o	313,11	539,13	571,31

* Summelperioden: I, II, III – 4-stündige Dauer
IV – 12-" "
V – 24-" "

Berechnete biliäre Gesamtausscheidung während der 2-tägigen Untersuchung

Initialen	SASP mg	SASP % v.SASP	Ges.-5-ASA mg	Ges.-5-ASA % v.5-ASA	Acet.-5-ASA mg	Acet.-5-ASA % v.5-ASA	Ges.-SP mg	Ges.-SP % v.SP	Summe: SASP, Ges.-5-ASA, Ges.-SP mg	Summe: SASP, Ges.-5-ASA, Ges.-SP % v. SASP
A.F. ♀	2o3,17	6,77	6o,79	5,33	12,6o	1,11	58,44	3,14	322,4o	1o,75
F.K. ♀	761,55	25,39	6,29	o,55	1,o9	o,1o	81,44	4,38	849,28	28,31
G.P. ♀	86,78	2,89	8,88	o,78	4,44	o,39	19,39	1,o4	115,o5	3,84
A.A. ♀	472,74	15,76	14,5o	1,27	2,41	o,21	51,24	2,75	538,48	17,95
J.S. ♀	239,41	7,98	9,o2	o,79	2,o6	o,18	32,28	1,74	28o,71	9,36
M.N. ♀	358,o1	11,93	41,1o	3,6o	15,53	1,36	1o9,57	5,89	5o8,68	16,96
E.W. ♀	824,77	27,49	3o,18	2,65	1,34	o,12	79,68	4,28	934,63	31,15
H.H. ♀	821,98	27,4o	o,45	o,o4	o,11	o,o1	49,91	2,68	872,34	29,o8
Mittelwerte:	471,o5 (±297,25)	15,7 (±9,91)	21,4 (±2o,84)	1,88 (±1,83)	4,95 (±5,82)	o,43 (±o,51)	6o,24 (±29,o4)	3,24 (±1,56)	552,7 (±3o6,29)	18,43 (±1o,21)

----- = niedrigste Werte; _____ = höchste Werte

Tabelle 5

GALLENFLÜSSIGKEIT

Mit der dränierten Gallenflüssigkeit ausgeschiedene Substanzmengen in mg

Patientengruppe (2 x 24-Std.-Sammlung)

Initiale	Sex	SASP I	Ges.-5-ASA II	Acet.-5-ASA	Ges.-SP III	Summe aus: I, II, III	Ges.-Vol. dr. Galle ml
A.F.	♀	69,58	14,15	2,96	15,21	98,94	525
F.K.	♀	355,9o	2,86	o,46	38,13	396,89	775
G.P.	♀	19,75	o,42	o,21	2,83	23,--	289
A.A.	♀	124,47	2,38	o,48	1o,55	137,4o	445
J.S.	♀	126,13	4,32	1,o2	15,47	145,92	1.o1o
M.N.	♀	113,14	1o,9o	3,96	31,25	155,29	533
E.W.	♀	568,9o	2,97	o,o5	2o,o5	591,92	563
H.H.	♀	671,16	o,36	o,o8	4o,69	712,21	1.393
Mittelwerte:		256,13 (±246,51)	4,8o (±5,o2)	1,15 (±1,48)	21,77 (±13,55)	282,7o (±253,66)	691,6 (±357,1)

----- = niedrigste Werte

_____ = höchste Werte

Tabelle 6

URIN

Mit dem Urin ausgeschiedene Gesamtmenge in mg (2 x 24-Stunden-Sammelurin)

Patientengruppe

Initiale	Sex	SASP	Ges.-5-ASA	Acet.-5-ASA	Ges.-SP
		mg	mg	mg	mg
A.F.	♀	34,44	351,84	199,54	1.272,27
F.K.	♀	387,55	131,81	53,55	818,14
G.P.	♀	7,75	25,64	9,59	602,40
A.A.	♀	174,76	165,63	68,26	267,18
J.S.	♀	140,43	241,54	69,47	1.042,92
M.N.	♀	119,86	223,91	122,34	1.036,58
E.W.	♀	370,41	144,15	55,07	393,79
H.H.	♀	456,86	43,03	7,38	906,40
Mittelwerte:		211,51 (±170,75)	165,94 (±106,95)	73,15 (±62,69)	792,46 (±345,82)

----- = niedrigste Werte

_____ = höchste Werte

Tabelle 7

Gallepatienten

Durch HARN und dränierte GALLENFLÜSSIGKEIT ausgeschiedene Substanzmengen in mg:

Initialen	SASP		Ges.-5-ASA		Ges.-SP		Summe	
	mg	% v.or. SASP	mg	% v.or. 5-ASA	mg	% v.or. SP	mg	% v.or. SASP
A.F. ♀	1o4,o2	3,47	365,99	32,1o	1287,48	69,21	1757,49	58,58
F.K. ♀	743,45	24,78	134,67	11,81	856,27	46,o3	1734,39	57,81
G.P. ♀	27,5o	o,92	26,o6	2,29	6o5,23	32,54	658,79	21,96
A.A. ♀	299,23	9,97	168,o1	14,73	277,73	14,93	744,97	24,83
J.S. ♀	266,56	8,89	245,86	21,56	1o58,39	56,9o	157o,81	52,36
M.N. ♀	233,oo	7,77	234,81	2o,59	1o67,85	57,41	1535,64	51,19
E.W. ♀	939,31	31,31	147,12	12,9o	413,84	22,25	15oo,27	5o,o1
H.H. o +	1128,o2	37,6o	43,39	3,81	947,o9	5o,92	2118,5o	7o,62
Mittelwerte:	467,63 (± 411,35)	15,59 (± 13,71)	17o,74 (± 111,41)	14,97 (± 9,77)	814,23 (± 35o,33)	43,77 (± 18,83)	1452,48 (± 5o2,63)	48,42 (± 16,76)

----- = niedrigste Werte

_____ = höchste Werte

Tabelle: 8

SERUMKONZENTRATIONEN · SASP

Kontrollpersonen

Zeitspanne n. SASP-Gabe i. Std.		2 h	4 h	6 h	1o h	12 h	24 h
K.B. ♂	Konz. in µg/ml	4,o8	12,11	11,48	5,41	3,95	o
H.E. ♂	Konz. in µg/ml	1,78	7,91	1o,81	23,15	18,58	3,38
X.E. ♂	Konz. in µg/ml	3,21	17,98	18,91	24,18	16,98	4,75
G.S. ♂	Konz. in µg/ml	11,51	24,65	23,58	1o,61	7,78	1,88
R.T. ♂	Konz. in µg/ml	5,48	7,38	8,65	4,25	2,71	o
G.R. ♀	Konz. in µg/ml	2,65	17,75	26,o5	28,38	21,51	5,11

Tabelle 9

URIN

Mit dem 24-Stunden-Sammelurin ausgeschiedene Substanzmengen in mg

Kontrollpersonen

Initiale	Sex	SASP	Ges.-5-ASA	Acet.-5-ASA	Ges.-SP
		mg	mg	mg	mg
K.B.	♂	2o,58	315,22	3o5,92	754,71
H.E.	♂	97,99	114,8o	88,89	294,9o
X.E.	♂	46,46	2oo,41	178,19	34o,89
G.S.	♂	59,32	1o4,57	1o3,34	561,o9
R.T.	♂	13o,83	148,18	132,o3	9o5,66
G.R.	♀	122,59	129,29	112,31	586,75
Mittelwerte:		79,63 (±44,28)	168,75 (± 79,33)	153,45 (± 8o,86)	574,o (±234,61)

----- = niedrigste Werte

_____ = höchste Werte

SERUMKONZENTRATIONEN GESAMT-SP

Tabelle: 1o

Patientengruppe

Zeitspanne n. SASP-Gabe i. Std.		4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
A.F. ♀	Konz. in µg/ml	16,1o	31,45	41,45	28,72	5,99
F.K. ♀	Konz. in µg/ml	4,28	25,23	28,o5	17,49	3,81
G.P. ♀	Konz. in µg/ml	o	o	o	5,34	1,o7
A.A. ♀	Konz. in µg/ml	o	o	6,86	2o,97	3,18
J.S. ♀	Konz. in µg/ml	14,o2	24,49	3o,52	18,73	o
M.N. ♀	Konz. in µg/ml	14,48	22,62	29,13	42,15	23,66
E.W. ♀	Konz. in µg/ml	4,6o	9,86	15,25	2o,76	9,49
H.H. ♀	Konz. in µg/ml	3,71	*	*	*	*

* Die Patientin litt an einer starken Venenentzündung und einer ausgeprägten Herzinsuffizienz; aus diesem Grunde wurde auf weitere Blutentnahmen verzichtet.

Tabelle: 11

GALLENFLÜSSIGKEIT

Konzentration von: Ges.-SP
während der Sammelperioden

Patientengruppe

Zeitspanne n.SASP-Gabe i. Std.		4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
		I*	II*	III*	IV*	V*
A.F. ♀	Konz. in µg/ml	17,33	36,28	53,78	48,49	22,79
F.K. ♀	Konz. in µg /ml	1o,34	43,13	85,o5	76,33	29,23
G.P. ♀	Konz. in µg/ml	o,93	3,37	7,33	2o,7o	9,24
A.A. ♀	Konz. in µg/ml	o	14,88	3o,47	41,24	28,76
J.S. ♀	Konz. in µg /ml	1o,o8	21,5o	29,32	31,73	9,84
M.N. ♀	Konz. in µg/ml	18,55	4o,87	52,38	72,38	66,92
E.W. ♀	Konz. in µg /ml	37,72	31,91	21,91	33,65	48,o7
H.H. ♀	Konz. in µg/ml	2,43	6,27	2o,86	3o,51	36,28

* Sammelperioden: I, II, III - 4-stündige Dauer
IV - 12-" "
V - 24-" "

Tabelle 12

SERUMKONZENTRATIONEN GESAMT-SP

Kontrollpersonen

Zeitspanne n. SASP-Gabe in Std.		2 h	4 h	6 h	1o h	12 h	24 h
K.B. ♂	Konz. in µg/ml	o	7,76	14,86	25,49	32,o2	27,86
H.E. ♂	Konz. in µg/ml	o	o	o	4,o7	6,97	25,6o
X.E. ♂	Konz. in µg/ml	o	1,44	1,71	6,39	12,39	21,71
G.S. ♂	Konz. in µg/ml	o	o	23,39	26,39	3o,44	21,6o
R.T. ♂	Konz. in µg/ml	o	1,81	4,49	17,39	28,6o	3o,18
G.R. ♀	Konz. in µg/ml	o	o	o	4,92	1o,76	38,76

Tabelle 13

SERUMKONZENTRATIONEN GESAMT -5-ASA

Patientengruppe

Zeitspanne n. SASP-Gabe i. Std.		4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
A.F. ♀	Konz. in µg/ml	o,7o	1,o4	1,38	1,15	o,68
F.K. ♀	Konz. in µg/ml	o,54	1,92	4,oo	o,76	o,32
G.P. ♀	Konz. in µg/ml	o	o	o	o,22	o,22
A.A. ♀	Konz. in µg/ml	o,o8	o,31	o,31	1,33	o,26
J.S. ♀	Konz. in µg/ml	o,83	o,94	1,25	o,56	o,17
M.N. ♀	Konz. in µg/ml	o,22	o,73	0,87	2,o8	o,68
E.W. ♀	Konz. in µg/ml	1,19	1,96	2,14	2,33	o,46
H.H. ♀	Konz. in µg/ml	o,32	*	*	*	*

* Die Patientin litt an einer starken Venenentzündung und einer ausgeprägten Herzinsuffizienz; aus diesem Grunde wurde auf weitere Blutentnahmen verzichtet.

Tabelle 14

GALLENFLÜSSIGKEIT

Konzentration von: Ges.-5-ASA

während der Sammelperioden

Patientengruppe

Zeitspanne n.SASP-Gabe i Std.		4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
		I*	II*	III*	IV*	V*
A.F. ♀	Konz. in µg/ml	3,66	15,39	38,83	52,76	31,51
F.K. ♀	Konz. in µg/ml	o,93	1,68	4,1o	6,9o	2,42
G.P. ♀	Konz. in µg/ml	o,75	1,49	1,68	1,68	8,39
A.Ä. ♀	Konz. in µg/ml	o	o	o	13,19	9,53
J.S. ♀	Konz. in µg/ml	o	2,2o	5,13	8,79	4,4o
M.N. ♀	Konz. in µg/ml	o,93	2,24	6,34	27,4o	3o,38
E.W. ♀	Konz. in µg/ml	4,o3	5,13	5,86	7,51	26,38
H.H. ♀	Konz. in µg/ml	o	o	o,75	o,75	o

* Sammelperioden: I ,II, III - 4-stündige Dauer
IV - 12-" "
V - 24-" "

Tabelle: 15

SERUMKONZENTRATIONEN GESAMT-5-ASA

Kontrollpersonen

Zeitspanne n. SASP-Gabe i. Std.		2 h	4 h	6 h	10 h	12 h	24 h
K.B. ♂	Konz. in µg/ml	0,10	0,57	0,94	1,35	1,82	0,89
H.E. ♂	Konz. in µg/ml	0	0	0	0,32	0,48	1,66
X.E. ♂	Konz. in µg/ml	0,05	0,13	0,42	0,66	0,66	0,81
G.S. ♂	Konz. in µg/ml	0	0,08	0,43	1,23	1,41	0,43
R.T. ♂	Konz. in µg/ml	0,10	0,18	0,37	0,89	0,89	0,89
G.R. ♀	Konz. in µg/ml	0	0	0	0,24	0,47	1,00

Tabelle: 16

SERUMKONZENTRATIONEN ACETYL.-5-ASA

Patientengruppe

Zeitspanne n.SASP-Gabe i. Std.		4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
A.F. ♀	Konz. in µg/ml	o,5o	o,84	1,o2	o,92	o,55
P.K. ♀	Konz. in µg/ml	o,29	o,49	1,o7	o,29	o,11
G.P. ♀	Konz. in µg/ml	o	o	o	o,19	o,19
A.A. ♀	Konz. in µg/ml	o,o9	o,21	o,27	1,12	o,2o
J.S. ♀	Konz. in µg/ml	o,67	o,81	1,o2	o,43	o,14
M.N. ♀	Konz. in µg/ml	o,16	o,24	o,36	o,63	o,19
E.W. ♀	Konz. in µg/ml	o,39	o,86	o,91	1,oo	o,19
H.H. ♀	Konz. in µg/ml	o,22	*	*	*	*

* Die Patientin litt an einer starken Venenentzündung und einer ausgeprägten Herzinsuffizienz; aus diesem Grunde wurde auf weitere Blutentnahmen verzichtet.

Tabelle 17

GALLENFLÜSSIGKEIT

Konzentration von: Acet.-5-ASA

während der Sammelperioden

Patientengruppe

Zeitspanne n. SASP-Gabe i. Std.		4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
		I*	II*	III*	IV*	V*
A.F. ♀	Konz. in µg/ml	o	1,11	5,18	9,62	8,14
F.K. ♀	Konz. in µg/ml	o,18	o,55	o,55	o,92	o,55
G.P. ♀	Konz. in µg/ml	o,18	o,73	o,73	o,91	4,2o
A.A. ♀	Konz. in µg/ml	o	o	o	1,29	2,o3
J.S. ♀	Konz. in µg/ml	o	o,37	1,11	1,85	1,11
M.N. ♀	Konz. in µg/ml	o,73	o,73	1,56	7,51	13,oo
E.W. ♀	Konz. in µg/ml	o	o	o	o,37	1,29
H.H. ♀	Konz. in µg/ml	o	o	o,73	o	o

* Sammelperioden: I, II, III - 4-stündige Dauer
IV - 12-" "
V - 24-" "

Durch HARN und drainierte GALLENFLÜSSIGKEIT ausgeschiedene Substanzmengen in mg;

Tabelle 18

Patientengruppe

Initialen	Acet.-5-ASA	
	mg	% v. 1,14g oraler 5-ASA Dos.
A.F. ♀	202,50	17,76
F.K. ♀	54,01	4,74
G.P. ♀	9,8	0,86
A.A. ♀	68,74	6,03
J.S. ♀	70,49	6,18
M.N. ♀	126,30	11,08
E.W. ♀	55,12	4,83
H.H. ♀	7,46	0,65
Mittelwerte:	74,30 (±63,91)	6,52 (± 5,61)

------ = niedrigste Werte

_____ = höchste Werte

Tabelle 19

SERUMKONZENTRATIONEN ACETYL.-5-ASA

Kontrollgruppe

Zeitspanne n. SASP-Gabe i. Std.		2 h	4 h	6 h	10 h	12 h	24 h
K.B. ♂	Konz. in µg/ml	0,10	0,26	0,82	1,03	1,49	0,87
H.E. ♂	Konz. in µg/ml	0	0	0	0,16	0,26	1,09
K.E. ♂	Konz. in µg/ml	0,05	0,10	0,37	0,65	0,65	0,70
G.S. ♂	Konz. in µg/ml	0	0,08	0,38	0,83	1,04	0,35
R.T. ♂	Konz. in µg/ml	0	0,10	0,21	0,63	0,65	0,65
G.R. ♀	Konz. in µg/ml	0	0	0	0,10	0,37	0,89

Literaturverzeichnis

1. Aguilar, R.: Treatment of mucosanguinous colitis with sulfapyridine. Prensa Med. Mex. 6 (1941) 1o2

2. Anthonisen, P., Barany, F., Folkenborg, O., Holtz, A., Jarnum, S., Kristensen, M., Riis, P., Walan, A., Worning, H.: The clinical effect of salazosulphapyridine (Salazopyrin) in Crohn' s disease. A controlled double-blind study. Scand. Journal of Gastroenterology 9 (1974) 549

3. Bargen, J.A.: Regional enteritis: an evaluation of the present day therapeutic management. Ann. Intern. Med. 47 (1957) 875

4. Baron, J.H., Connell, A.M., Lennard-Jones, J.E., Jones, F.A.: Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. Lancet I (1962) 1o94

5. Block, M., Pollard, H.M.: Chemotherapy and antibiotics in chronic ulcerative colitis. Gastroenterology 1o (1948) 46

6. Böttiger, L.E., Möllerberg, H.: Metabolic studies on Azulfidine, Azudimidine and one analogue. Acta Med. Scand. 165 (1959) 241

7. Campbell, D.E.S.: Possible Modes of Action of Azulfidine^{R}/Salazopyrin^{R}. Z. Gastroenterologie 19 (1981) 14

8. Cooke, W.T.: Survey of results of treatment of Crohn's disease. Clinics in Gastroenterology I,2 (1972) 521

9. Das, K.M., Eastwood, M.A., McManus, J.P.A., Sircus, W.: Salazopyrin metabolism in ulcerative colitis. Gut 13 (1972) 84o

1o. Das, K.M., Eastwood, M.A., McManus, J.P.A., Sircus, W.: Metabolism of salicylazosulfapyridine in ulcerative colitis.
I The relationship between metabolites and response to treatment in in-patients
II The relationship between metabolites and the progress of the disease studied in out-patients
Gut 14 (1973) 631

11. Das, K.M., Eastwood, M.A., McManus, J.P.A., Sircus, W.: The role of the colon in the metabolism of salicylazosulfapyridine. Scand. J. Gastroenterology 9 (1974) 137

12. Das, K.M., Eastwood, M.A.: Acetylation polymorphism of sulfapyridine and its constancy in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 66 (1974) 681

13. Das, K.M., Sternlieb, I.: Salicylazosulfapyridine in inflammatory bowel disease. Am. J. Dig. Dis. 2o (1975) 971

14. Das, K.M., Chowdhury, J.R., Zapp, B., Fara, J.W.: Small bowel disease absorption of sulfasalazine and its hepatic metabolism in human beings, cats und rats. Gastroenterology 77 (1979) 28o

15. Davies, P.S., Rhodes, J.: Maintenance of remission in ulcerative colitis with sulphasalazine or a high-fibre diet: a clinical trial. Br. Med. J. I (1978) 1524

16. Dick, A.P., Grayson, M.J., Carpenter, K.G., Petrie, A.: Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. Gut 5 (1964) 437

17. Dissanayake, A.S., Truelove, S.C.: A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment with sulphasalazine (Salazopyrin). Gut 14 (1973) 923

18. Drasar, B.S., Hill, M.J.: Human intestinal flora. Academic Press (1974) 18, 2o, 85.

19. Dyer, N.H.: Medical managemant of Crohn's disease. Clinics in Gastroenterology I, 2 (1972) 449

2o. Engel, A., Larsson, T.: Regional Enteritis (Crohn's Disease). Skandia International Symposia Nordiska Bokhandelens Förlag, Stockholm (1971)

21. Evans, D.A.P.: Human acetylation polymorphism. Lab. Clin. Med. 63 (1964) 394

22. Fujita, S., Peisach, J.: The mechanism of stimulation of microsomal azoreduction by riboflavin, FMH and FAD. Fed. Proc. 37 (1978) 3o5

23. Goldmann, P., Peppercorn, M.A.: Salicylazosulfapyridine in clinical practice. Gastroenterology 65 (1973) 166

24. Goldstein, F., Murdock, M.G.: Clinical and radiological improvement of regional enteritis and enterocolitis after treatment with salicylazosulfapyridine. Am. J. Dig. Dis. 6 (1971) 421

25. Hanngren, A., Hansson, E., Svartz, N., Ullberg, S.: Distribution and metabolism of Salicyl-azo-sulfapyridine. I A study with C^{14}- salicyl-azo-sulfapyridine and C^{14}-5-amino-salicylic acid. Acta med. Scand. 173 (1963) 61
II A study with S^{35}-sulfapyridine. Acta med. Scand. 173 (1963) 391

26. Hansson, K.A., Sandberg, M.: Determination of sulphapyridine and its metabolism in biological materials after administration of salicylazosulfapyridine. Acta Pharm. Suecica 1o (1973) 87

27. Hansson, K.A.: Determination of free and acetylated 5-amino-salicylic acid in serum and urine after administration of salicyl-azo-sulfapyridine. Acta Pharm. Suecica 1o (1973) 153

28. Hees, P.A.M., van, Tongeren, J.H.M., van, Bakker, J.H., Lier, H.J.J., van: Active therapeutic moiety of sulphasalazine (Letter). Lancet 1 (1978) 277

29. Hees, P.A.M., van, Tuinte, J.H.M., Rossum, J.M., van, Tongeren, J.H.M., van: Influence of intestinal transit time on azo-reduction of salicylazosulfapyridine (Salazopyrin). Gut 2o (1979) 3oo

3o. Hees, P.A.M., van, Bakker, J.H., Tongeren, J.H.M., van: Effect of sulphapyridine, 5-aminosalicylic acid, and placebo in patients with idiopathic proctitis: a study to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Gut 21 (198o) 632

31. Hees, P.A.M., van: Pharmacokinetics of Azulfidine^{R}/Salazopyrin^{R} in healthy subjects and in patients with inflammatory bowel disease. Z. Gastroenterologie19 (1981) 7

32. Khan, A.K.H., Piris, J., Truelove, S.C.: An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Lancet 2 (1977) 892

33. Korelitz, B.I.: Therapy of Inflammatory Bowel Disease, including Use of Immunosuppressive Agents. Clinics in Gastroenterology IX, 2 (198o) 331

34. Kosten, H., Shapiro, A., Lerner, H.: On the rate of secretion of bile. Am. J. Physiol. 115 (1936) 23

35. Kyle, J.: Crohn's Disease, Heinemann, London, 1972

36. Lennard-Jones, J.E., Longmore, A.J., Newell, A.C., Wilson, G.W.E., Jones, F.A.: An assessment of prednisone, salazopyrin and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. Gut 1 (196o) 217

37. Lennard-Jones, J.E.: Crohn's disease, modern trends in gastroenterology. W. Gard., B. Creamer (eds). London Butterworths (197o) 273

38. Lennard-Jones, J.E.: Observations of the treatment of colitis. Schweiz. Med. Wochenschr. 1o1 (1971) 7o1

39. Lennard-Jones, J.E., and a multicentre-group: Sulphasalazine in asymptomatic Crohn's disease. A multicentre trial. Gut 18 (1977) 69

4o. Meeuwisse, G.W., Hansing, B.: Symposium on Crohn's disease and its relation to ulcerative colitis. Medical versus operative treatment. Proc. Soc. Paediatr. Gastroenterolog. Lund. 197o

41. Misiewicz, J.J., Lennard-Jones, J.E., Connell, A.M., Baron, J.H., Jones, A.F.: Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy of ulcerative colitis. Lancet. I (1965) 185

42. Moertel, C.G., Bargen, J.A.: A critical analysis of the use of salicylazosulfapyridine in chronic ulcerative colitis. Ann. Intern. Med. 51 (1959) 879

43. Peppercorn, M.A., Goldmann, P.: The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. J. Pharm. Exp. Ther. 181 (1972) 555

44. Peppercorn, M.A., Goldmann, P.: Distribution studies of salicylazosulfapyridine and its metabolites. Gastroenterology 64 (1973) 24o

45. Riis, P., Anthonisen, P., Wulff, H.R., Folkenborg, O., Bonnevie, O., Binder, V.: The prophylactic effect of salazosulphapyridine in ulcerative colitis during long-term treatment. A double-blind trial of patients asymptomatic for ohne year. Scand. J. of Gastroenterology 8 (1973) 71

46. Riis, P., Binder, V., Kristensen, M., Folkenborg, O., Holtz, A., Jarnum, S.: The relapsepreventing effect of methylsalazosulphapyridine compared to salazosulphapyridine during long-term treatment of ulcerative colitis. A double-blind controlled trial. Scand. J. of Gastroenterology 14 (1979 a) 257

47. Riis, P., Jarnum, S., Holtz, A., Folkenborg, O., Kristensen, M., Binder, V.: The therapeutic effect of methylsalazosulphapyridine versus salazosulphapyridine in active ulcerative colitis. A double-blind controlled trial. Scand. J. of Gastroenterology 14 (1979 b) 647

48. Rubinstein, A., Das, K.M., Melamed, J. et al.: Comparative analysis of systemic immunological parameters in ulcerative colitis and idiopathic proctitis: effects of sulfasalazine in vivo and in vitro. Clin. Exp. Immunol. 33 (1978) 217

49. Schröder, H., Campbell, D.E.S.: Absorption, metabolism, and excretion of salicylazosulfapyridine in man. Clin. Pharmacol. Ther. 13 (1972) 539

5o. Schröder, H., Evans, D.A.P.: The polymorphic acetylation of sulphapyridine in man. Med. Genet. 9 (1972) 168

51. Schröder, H.: Simplified method for determining acetylator phenotype. British med. journal 3 (1972) 5o6

52. Schröder, H., Lewkonia, R.M., Evans, D.A.P.: Metabolism of salicylazosulfapyridine in healthy subjects and in patients with ulcerative colitis. Clin. Pharm. Ther. 14 (1973) 8o2

53. Sandberg, M., Hansson, K.A.: Determination of salicylazosulphapyridine in biological materials. Acta Pharm. Suecica 1o (1973) 1o7

54. Sharon, P., Ligumsky, M., Rachmilewitz, D., Zor, U.: Role of prostaglandins in ulcerative colitis. Enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine. Gastroenterology 75 (1978) 638

55. Singleton, J.W.: The National Co-operative Crohn's Disease Study (NCCDS): preliminary results of part I. Gastroenterology 7o - A-8o - (1976) 938

56. Singleton, J.W.: The National Co-operative Crohn's Disease Study (NCCDS): results of drug treatment. Gastroenterology 72 - A-11o - (1977) 1133

57. Singleton, J.W.: Results of National Co-operative Crohn's Disease Study - USA. Z. Gastroenterologie 17 (1979) 37

58. Svartz, N.: Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. Acta med. Scand. 11o (1942) 577

59. Svartz, N.: The treatment of 124 cases of ulcerative colitis with salazopyrin and attempts of desensibilisation in cases of hypersensitiveness to sulfa. Acta Med. Scand. 2o6 (1948) 465

6o. Trier, E.: Treatment of ulcerative colitis with phthalylsulfathiazole. Acta Med. Scand. 13o (1948) 473

61. Truelove, S.C., Watkinson, G., Draper, G.: Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. Brit. Med. Journal II (1962) 17o8

Ich danke den Herren Professor Dr. G. Strohmeyer und Professor Dr. B. Miller für das Interesse an dieser Arbeit und die Möglichkeit ihrer Durchführung.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. H. Ehms für die intensive Betreuung; er unterstützte diese Arbeit durch viele Anregungen und die ständige Bereitschaft zur Diskussion.

Herrn Professor Dr. H. Kröner und Herrn Dr. Haas vom Institut für Physiologische Chemie danke ich für die Bereitstellung des Spectrofluorometers und ihre hilfreiche technische Beratung.

Für die wertvolle Unterstützung bei der Herstellung des Bildmaterials danke ich Herrn Dipl.-Physiker A. Rübartsch.

LEBENSLAUF

Gisela-Bettina Reintges

28. September 1945	* in Neuenbürg/Württ. als zweite Tochter der Eheleute Alfred und Anneliese Heck
1952-1956	Besuch der Volksschule in Essen-Margarethenhöhe
1956-1962	Besuch der Berta-Krupp-Schule, Essen
1962-1964	Besuch der zweijährigen Städt. Höher. Handelsschule, Essen
1964-1971	kaufm. Tätigkeit bei diversen Essener Firmen
1971-1973	Besuch des Ruhrkollegs - Städt. Institut zur Erlangung der Hochschulreife, Essen
1974-1980	Studium der Allgem. Medizin an der Universität Düsseldorf, Abschlußexamen, Approbation als Ärztin
1978	Aufnahme des Studiums der Zahnmedizin an der Universität Düsseldorf
1969	Eheschließung mit Günter, Willy Reintges - Dipl.-Psychologe -